



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO SOBRE OS EFEITOS DA
ADMINISTRAÇÃO PREVENTIVA DE CETAMINA EM BAIXA DOSE EM
CIRURGIA ORTOPÉDICA NO CÃO**

CATARINA CONTRERAS CALADO MATEUS

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Cheu Limão Oliveira
Doutor Luís Miguel Alves Carreira
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR:

Dr. Luís Miguel Caeiro Chambel

CO-ORIENTADORA:

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2016

Lisboa





UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO SOBRE OS EFEITOS DA
ADMINISTRAÇÃO PREVENTIVA DE CETAMINA EM BAIXA DOSE EM
CIRURGIA ORTOPÉDICA NO CÃO**

CATARINA CONTRERAS CALADO MATEUS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Cheu Limão Oliveira
Doutor Luís Miguel Alves Carreira
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR:

Dr. Luís Miguel Caeiro Chambel

CO-ORIENTADORA:

Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2016

Lisboa

Esta dissertação final é dedicada à minha Mãe.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à minha querida Mãe que esteve sempre do meu lado e me apoiou de forma incondicional tanto na Terra, como no Céu. A todos os meus irmãos por serem os meus companheiros e confidentes ao longo de todo o meu percurso e ao meu Pai, por ser a minha fonte de inspiração e me levar mais longe na minha formação. Também gostaria de agradecer ao meu Avô Jorge por ser um chefe de família exemplar e alguém que admiro muito, e à minha Avó Eulalia pela sua constante preocupação e querer sempre o melhor para mim.

O percurso não teria sido o mesmo sem todos os meus colegas de faculdade com quem passei estes anos maravilhosos da minha vida, nomeadamente a Susana Silva, Filipa Lopes, Lília Silva, Patrícia Grave, Inês Machado, Joana Oliveira, Gabriel Sartori e Vanessa Santos. Sem o vosso companheirismo, amizade e apoio esta experiência não teria sido tão divertida e enriquecedora. Também gostaria de acrescentar um especial agradecimento à minha amiga Inês Dias, pelos seus conselhos sábios e pela paciência para rever esta minha dissertação.

Gostaria de agradecer a toda a equipa do VetOeiras – Hospital Veterinário Central da linha de Cascais por todos os ensinamentos, paciência e pela boa disposição durante o estágio, dos quais sinto que ganhei não só conhecimento, mas também uma amizade para toda a vida. E aos meus queridos colegas de estágio Andrea Pires, Egle Spucyté, Catarina Domingues, João Moreira e Raquel Valério, por todo o apoio mútuo, pelas gargalhadas e por serem simplesmente os melhores colegas que eu poderia desejar.

Também devo um grande agradecimento à minha co-orientadora, a Professora Doutora Lisa Mestrinho, por me guiar e orientar quando mais precisei, e ao meu orientador de estágio, Dr. Luís Chambel, por me proporcionar a oportunidade de realizar este estudo e me receber sempre com boa disposição. Acrescento os meus agradecimentos à Prof. Isabel Neto e ao Prof. Telmo Nunes por me apoiarem na análise estatística.

E, para finalizar, gostaria de enviar um especial agradecimento ao Dr. Pedro Reis e à Vétoquinol pela simpatia, acessibilidade e por me disponibilizarem em forma de patrocínio o fármaco utilizado no estudo.

RESUMO

Este estudo foi realizado em 18 cães sujeitos a cirurgia ortopédica que foram divididos em três grupos segundo a substância administrada pré-cirurgicamente na via intramuscular - um grupo controlo em que administrou NaCl 0,9%, e em dois grupos experimentais nos quais se administrou 1 mg/kg e 2 mg/kg de cetamina, respetivamente. Os resultados demonstraram um aumento estatisticamente significativo dos parâmetros cardiovascular e respiratório ($p < 0,05$), e um aumento estatisticamente significativo das necessidades de anestésicos voláteis ($p = 0,023$) durante a artrotomia nos pacientes do grupo controlo e no grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina, sendo que os pacientes do terceiro grupo mantiveram um período anestésico mais estável sem alterações significativas. Alguns pacientes do grupo controlo ($n=2$) e do grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina ($n=3$) tiveram necessidade de resgate analgésico no momento mais doloroso da cirurgia, sendo que nenhum dos pacientes do terceiro grupo necessitou de resgate analgésico. A nível de analgesia nas primeiras 2 horas do período pós-operatório a administração pré-cirúrgica de uma única dose de cetamina não mostrou ser uma medida vantajosa.

Palavras Chave:

Cetamina

Analgesia

Cirurgia

Ortopedia

Dor

ABSTRACT

This study was done in 18 dogs that went through orthopedic surgery which were divided in three groups, depending on the substance that was administered intramuscularly in the pre-operative period: a control group that received NaCl 0,9% and two experimental groups which received ketamine in a dose of 1mg/kg and 2 mg/kg, respectively. The results showed that there were a statistically significant rise in the cardiovascular and respiratory parameters ($p<0,05$), and a statistically significant increase in volatile anesthesia ($p=0,025$) of the control group and the 1 mg/kg group during the arthrotomy. On the other hand the group that received 2 mg/kg had no significant changes and it was more stable during anesthesia. Some of the patients of the control group ($n=2$) and the patients of the group that received 1 mg/kg ($n=3$) needed analgesic rescue, and none of the patients of the third group revealed necessity for analgesic rescue. The administration pre-operative of ketamine did not show analgesic benefits in the first two hours of post-operative period.

Key words:

Ketamine

Analgesia

Surgery

Othopedics

Pain

Índice

AGRADECIMENTOS.....	ii
RESUMO.....	iii
ABSTRACT	iv
Lista de Tabelas	vii
Lista de Gráficos.....	viii
Lista de Figuras	viii
Lista de abreviaturas e siglas.....	ix
Lista de símbolos.....	x
Introdução.....	1
Parte I – Atividades desenvolvidas no estágio curricular.....	2
Parte II – Revisão Bibliográfica	5
1. Neurofisiologia da dor	5
1.1. O processo nociceptivo	5
1.1.1. Nociceptores periféricos	5
1.1.2. Tipos de nociceptores e vias nervosas aferentes	6
1.1.3. Neurónios da medula espinhal	7
1.1.4. Tratos espinhais ascendentes	8
1.1.5. Sistemas cerebrais	9
1.1.6. Vias descendentes da dor	10
1.2. Tipos de dor	12
1.2.1. Dor nociceptiva.....	12
1.2.2. Dor inflamatória	12
1.2.3. Dor neuropática	13
1.2.4. Hiperalgisia e Alodinia	13
1.3. Neuroplasticidade	14
1.3.1. Sensibilização periférica	14
1.3.2. Sensibilização central	14
1.4. Avaliação da dor	15
1.4.1. Reconhecimento e avaliação da dor aguda em cães.....	15
1.4.2. Reconhecimento e avaliação da dor crónica em cães	17
2. Analgesia preventiva	18
2.1. Cetamina.....	19
2.1.1. Propriedades físico-químicas.....	19
2.1.2. Farmacocinética e farmacodinâmica	20
2.1.3. Efeitos fisiológicos e propriedades clínicas	21
2.1.4. Efeitos analgésicos.....	24
2.1.5. Combinação de cetamina com outros fármacos anestésicos.....	27
2.1.5.1. Acepromazina	27

2.1.5.2.	Medetomidina	28
2.1.5.3.	Benzodiazepinas.....	29
2.2.	Outros fármacos utilizados em Analgesia Preventiva	29
2.2.1.	Opióides	29
2.2.2.	Anti inflamatórios não esteroides	30
2.2.3.	Anestésicos locais	32
2.2.4.	Agonistas adrenérgicos alfa-2	32
Parte III: Desenvolvimento experimental.....		33
1.	Objetivos.....	33
2.	Material e métodos	33
2.1.	Amostra.....	33
2.2.	Desenho experimental.....	33
2.3.	Grupos e momentos	34
2.4.	Protocolo anestésico e recolha de dados	34
2.4.1.	Protocolo anestésico.....	34
2.4.2.	Avaliação física pré-cirúrgica e pós-cirúrgica	35
2.4.3.	Monitorização intra-cirúrgica	35
2.4.4.	Avaliação da dor pós-cirúrgica	35
2.5.	Análise estatística	36
3.	Resultados.....	36
3.1.	Caraterização da amostra.....	36
3.2.	Caracterização temporal dos procedimentos cirúrgicos.....	37
3.2.1.	Duração da cirurgia	37
3.2.2.	Tempo dos momentos cirúrgicos	37
3.3.	Caraterização dos parâmetros avaliados.....	37
3.3.1.	Frequência cardíaca	37
3.3.2.	Frequência respiratória.....	39
3.3.3.	Pressão arterial sistólica, diastólica e média.	41
3.3.4.	Concentração de anestésicos voláteis ao longo do procedimento cirúrgico	44
3.3.5.	Resgate analgésico intra-cirúrgico.....	46
3.3.6.	Avaliação da dor e resgate analgésico no pós-operatório.....	46
4.	Discussão	49
5.	Conclusão.....	54
Bibliografia.....		55
ANEXO I – Ficha identificação		64
ANEXO II – Ficha de avaliação.....		65
ANEXO III – Versão curta da Escala de Dor de Glasgow		66
ANEXO IV – Base de dados principais da amostra.....		67

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Consultas de especialidades assistidas durante o estágio curricular.	3
Tabela 2 - Sistema de classificação do risco anestésico pela <i>American Society of Anesthesiology</i> (Adaptado de: Murrell, 2007)	33
Tabela 3 – Procedimentos cirúrgicos realizados em cada grupo.....	37
Tabela 4 - Estatística descritiva dos valores de frequência cardíaca por cada tempo cirúrgico.	38
Tabela 5 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de frequência cardíaca.....	39
Tabela 6 - Teste de comparações emparelhadas para a frequência cardíaca do grupo controlo e grupo 2.	39
Tabela 7 - Estatística descritiva dos valores de frequência respiratória por tempo cirúrgico.	39
Tabela 8 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de frequência respiratória.....	40
Tabela 9 - Teste de comparações emparelhadas para a frequência respiratória do grupo controlo e grupo 2.	41
Tabela 10 - Estatística descritiva da PAS e PAD em cada tempo cirúrgico dos três grupos.	41
Tabela 11 - Estatística descritiva dos valores de pressão arterial média (mmHg) por cada tempo cirúrgico.	42
Tabela 12 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de pressão arterial média.....	43
Tabela 13 - Teste de comparações emparelhadas para a pressão arterial média (mmHg) do grupo controlo e grupo 2.	43
Tabela 14 - Teste de comparações emparelhadas para a pressão arterial média (mmHg) do grupo controlo e grupo 3.	44
Tabela 15 - Média e desvio padrão da concentração de anestésicos voláteis (%) de cada grupo ao longo do tempo.	45
Tabela 16 - Teste ANOVA Bi-fatorial para as concentrações médias de anestésicos voláteis (%).	45
Tabela 17 - Teste de comparações emparelhadas para a média das concentrações de anestésicos voláteis (%) do grupo controlo e grupo 2.	45
Tabela 18 - Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico do grupo 1 e do grupo 2.	46
Tabela 19 - Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico do grupo 1 e do grupo 3.	46
Tabela 20 - Medidas descritivas para a pontuação obtida segundo a Escala de Dor Modificada de Glasgow nos três grupos.	47
Tabela 21 – Resultados do Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico provenientes da comparação entre os pacientes que receberam cetamina e dos que não, em cada grupo, nos três períodos pós-cirúrgicos.	48

Tabela 22 - Resultados do Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico provenientes da comparação entre os pacientes que receberam lidocaína e dos que não, em cada grupo, nos três períodos pós-cirúrgicos.	48
---	----

Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Representação gráfica das médias aritméticas da frequência cardíaca de cada grupo por tempo cirúrgico.	38
Gráfico 2 - Representação gráfica das médias aritméticas da frequência respiratória de cada grupo por tempo cirúrgico.	40
Gráfico 3 - Representação gráfica das médias aritméticas da pressão arterial média de cada grupo por tempo cirúrgico.	42
Gráfico 4- Representação gráfica dos valores médios de anestésicos voláteis (%) de cada grupo ao longo do tempo.	44
Gráfico 5 - Representação gráfica do número de pacientes que necessitaram de resgate analgésico em PC1, PC2 e PC3.	48

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática dos processos nas vias sensoriais. (Adaptado de: Bosmans <i>et al</i> , 2009)	5
Figura 2 - Fibras aferentes responsáveis pelas informações nociceptivas (Adaptado de: Klaumann, 2008)	7
Figura 3- Organização laminar do corno dorsal da medula espinhal. (Adaptado de: Lamont <i>et al</i> , 2000).	7
Figura 4 – Esquema dos principais tratos nociceptivos ascendentes (Adaptado de: Castro, 2011)	8
Figura 5 – Vias dorsal e medial do sistema reticular (Adaptado de: Brown <i>et al</i> , 2012).	10
Figura 6 - Esquema dos principais sistemas de inibição descendente (Adaptado de: Castro, 2011).	11
Figura 7 - Características das respostas a um estímulo nociceptivo (Adaptado de: Lamont <i>et al</i> , 2000).	13
Figura 8 - Locais de ação dos fármacos analgésicos e como afetam o processamento da dor (Adaptado de Lamont <i>et al</i> , 2000)	19
Figura 9 – Estrutura molecular dos isômeros de cetamina (Adaptado de: Kohrs & Durieux, 1998)	20
Figura 10 - Ilustração de um recetor NMDA (Adaptado de: Kohrs & Durieux, 1998).	20

Figura 11 - Representação esquemática dos principais mediadores e recetores associados ao papel das prostaglandinas na sensibilização central e periférica (Adaptado de: Ochroch, Mardini & Gottschalk, 2004.	31
Figura 12 - Representação esquemática dos tempos médios de cada momento na cirurgia.	53

Lista de abreviaturas e siglas

AINE (s) – Anti-inflamatório(s) não esteroide(s)
AMPA - Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
AVA - <i>Association of Veterinary Anesthetists</i>
ASA – <i>American Society of Anesthesiologists</i>
Bpm – Batimentos por minute
C – Período cirúrgico
CBPI - <i>Canine Brief Pain Inventory</i>
COX – Enzima ciclo-oxigenase
CMPS-SF – Versão curta da Escala de Dor Composta de Glasgow (<i>Composite Measurment Pain Scale – Short Form</i>)
D.P. – Desvio Padrão
EAV – Escala Análoga Visual
EDS – Escala Descritiva Simples
EN – Escala Numérica
EP – Recetor da prostaglandina E
ETCO ₂ - Concentração de dióxido de carbono no final da expiração ou <i>end-tidal</i>
GABA - Ácido Gama-Aminobutírico
GUVQuest - <i>Glasgow University Veterinary School Questionnaire</i>
HDO – <i>High-definition oscillometry</i>
IASP - <i>International Association for the Study of Pain</i>
IC- Infusão contínua
IV - Endovenoso
Iso - Isoflurano
JSSAP – <i>Japanese Society for Study of Animal Pain</i>
ml/h – Mililitros por hora
mmHg – Milímetros de Mercúrio
NMDA - N-metil-D-aspartato
OR – Recetor opiáceo
PAG - Substância cinzenta periaquedutal
PC – Pós-cirúrgico
PRC – Pré-cirúrgico

PGE₂ - Prostaglandina E₂

RPM – Respirações por minuto

SC - Subcutâneo

Sevo - Sevoflurano

SNC – Sistema Nervoso Central

SpO₂ - Saturação periférica da oxihemoglobina

TPLO – *Tibial Plateaul Leveling Osteotomy*

W/V - Percentagem Peso/Volume (*Weight/Volume*)

Lista de símbolos

σ - Desvio padrão

% - Percentagem

[-] - Intervalo

μ - Micro

Introdução

A analgesia preventiva tem como objetivo reduzir a sensibilização central que surge como consequência dos influxos nociceptivos durante o período perioperatório (Fu *et al*, 1997). Os fármacos antagonistas dos recetores NMDA têm a capacidade de atenuar a sensibilização central e podem ser utilizados como terapêutica adjuvante em analgesia preventiva (Singh *et al*, 2013).

A cetamina é um antagonista dos recetores NMDA, o que conduz a vários fenómenos que culminam no controlo eficaz da dor e na diminuição da dor crónica pós-cirúrgica (Himmelseher *et al*, 2005). Atualmente sabe-se que, em Medicina Humana, os seus efeitos analgésicos persistem em concentrações plasmáticas dez vezes menores do que as concentrações hipnóticas (Mion & Villevieille, 2012; Clements, Nimmo & Grant, 1982).

Após uma cirurgia ortopédica um bom alívio da dor acelera a recuperação funcional e permite um retorno rápido à sua função (Menigaux *et al*, 2001). A utilização de cetamina como terapêutica analgésica em cirurgias ortopédicas parece ser indicada visto existirem evidências de que este fármaco é eficaz no controlo da dor somática (Bianchi, 2010; Strigo *et al*, 2005).

Este estudo foi realizado com o intuito de contribuir para esclarecimento dos efeitos analgésicos da administração pré-cirúrgica de cetamina em baixa dose (via intra-muscular) em cães submetidos a cirurgias ortopédicas no período intra e pós-operatório.

Parte I – Atividades desenvolvidas no estágio curricular

1. Hospital

O meu estágio curricular foi realizado no VetOeiras – Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais sob a orientação do Dr. Luís Chambel tendo duração de quatro meses com início a 1 de Novembro de 2015 e perfazendo um total de 736 horas. Anteriormente realizei um estágio extra-curricular com o programa Erasmus+ no departamento de cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária de Viena (VetMeduni) na Áustria, entre 1 de Setembro e 30 de Outubro, que teve a duração de 400 horas.

O VetOeiras – Hospital Veterinário Central da Linha de Cascais é constituído por uma equipa multi-disciplinar que proporciona os seguintes serviços: Consultas Médicas, Medicina Felina, Medicina Preventiva, Consultas e Cirurgia de Animais Exóticos, Cirurgia de Tecidos Moles, Análises Laboratoriais, Dentisteria, Dermatologia, Oftalmologia, Ortopedia, Radiografia, Ecografia, Diagnóstico Precoce de Displasia da Anca e displasia do cotovelo, Eletrocardiograma, Endoscopia, Artroscopia, Inseminação Artificial, Internamento e Urgências 24 horas. O estágio consistiu por uma rotação em quatro áreas principais, sendo estas o Internamento, a Medicina Interna (consultas), a Cirurgia e os Meios Complementares de Diagnóstico.

A realização do estágio curricular permitiu-me consolidar os conceitos aprendidos e desenvolver capacidades práticas adquiridas durante o curso. Além disso, o estágio foi uma oportunidade para melhorar as minhas capacidades de comunicação tanto com os colegas como com os clientes, assim como a minha confiança pessoal.

2. Internamento

Os estagiários têm um papel muito ativo no tratamento dos pacientes hospitalizados tanto no internamento geral como no internamento para doenças infecto-contagiosas, sendo que as responsabilidades incluíram realizar exames físicos dos animais, calcular doses de fármacos, preparar e administrar os mesmos por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa. Procedeu-se à colocação de cateteres e preparação de sistemas de soro, contenção dos animais para diversos procedimentos, limpeza e cuidado do animal e do seu ambiente, preparação do alimento, recolha de sangue, urina e fezes e realização de análises clínicas hematológicas, bioquímicas, citológicas, entre outras. Tive ainda a oportunidade de realizar procedimentos clínicos mais avançados, nomeadamente a punção de medula a nível da junção costovertebral.

3. Consultas

Na consulta de rotina, urgência ou especialidade, foi possível acompanhar casos de oftalmologia, dermatologia, ortopedia, cardiologia, reprodução e imagiologia. A Tabela 1 ilustra a distribuição percentual da consulta de especialidade a que assisti na clínica.

Tabela 1 - Consultas de especialidades assistidas durante o estágio curricular.

Especialidade	N	%
Ortopedia	25	29%
Imagiologia	19	22%
Oftalmologia	15	18%
Dermatologia	13	15%
Cardiologia	9	11%
Reprodução	4	5%

Durante as consultas o meu dever, como estagiária, consistia em fazer o acompanhamento e apoio das mesmas e, quando necessário, ter uma participação ativa nos casos clínicos. Ademais, sob a supervisão do médico veterinário, pude estabelecer contacto com os donos dos animais, recolher a anamnese, fazer o exame de estado geral e outros mais específicos.

Além disso, foi possível dar assistência às diferentes urgências que foram surgindo, podendo assim aprender como agir de forma rápida e eficiente nas situações que assim o exigem.

4. Cirurgia

O Hospital Veterinário - VetOeiras tem uma casuística cirúrgica muito variada e, como tal, os estagiários têm a oportunidade de assistir a uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos. Na cirurgia de tecidos moles foram observadas ovariohisterectomias, cesarianas, orquiectomias, mastectomias, laparotomias exploratórias, enterotomias, enterectomia, cistotomia, uretrotomia, gastrotomia, herniorrafia diafragmática e umbilical, correção de otohematoma, correção da síndrome do braquicéfalo e nodulectomias. As cirurgias de oftalmologia observadas incluem fascectomia, enucleação, correção de entrópio e ectrópio e correção do prolapso da glândula da terceira pálpebra. Em ortopedia, foram presenciadas cirurgias de osteossíntese, osteotomia pélvica dupla, osteotomia bidimensional da ulna, TPLO e aprofundamento da tróclea com sutura de imbricamento. Em dentisteria foram observados tratamentos cirúrgicos para resolução de problemas dentários, tais como higienização e extrações dentárias.

Durante a rotação no serviço de cirurgia os estagiários tinham que assumir o papel de anestesista ou assistente de cirurgião, com a responsabilidade de admitir o animal, realizar o

exame físico e as análises pré-cirúrgicas, colocar o cateter e o sistema de soro, calcular as doses da pré-medicação e administra-la, preparar o animal para a cirurgia, efetuar a indução e intubação, transportar o animal para a sala de cirurgia e ligar o animal ao aparelho de anestesia volátil. A monitorização intra-cirúrgica incluiu o registo do eletrocardiograma, da pressão arterial, da temperatura, capnografia e pulsioxímetria.

Durante o período de estágio tive a oportunidade de realizar orquiectomias em gatos e ovariectomia em cadela sob supervisão de um Médico Veterinário.

5. Meios complementares de diagnóstico

O Hospital Veterinário – VetOeiras tem ao seu dispor um conjunto variável de meios de diagnóstico sendo que os estagiários têm um papel ativo na sua realização e interpretação. Estes incluem análises sanguíneas (hemograma e painel bioquímico), provas de coagulação, esfregaços sanguíneos, citologias, urianálise, radiografia, ecografia, eletrocardiograma, medição da pressão arterial, endoscopia e artroscopia. As ecografias abdominais e ecocardiografias são realizadas diariamente, sendo que tive a oportunidade de praticar ecografia abdominal. Além disso, como estagiária tive a oportunidade de realizar necropsias o que me permitiu rever o protocolo adequado e assim ajudar na determinação da causa de uma morte de alguns pacientes.

Parte II – Revisão Bibliográfica

1. Neurofisiologia da dor

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma atual ou potencial lesão tecidual.

O mecanismo de transmissão nociceptiva é facilitado por um conjunto especializado de recetores e de neurónios sensoriais primários que codificam a intensidade, duração e qualidade do estímulo nocivo e, através das suas projeções organizadas até a medula espinhal, a sua localização (Bosmans *et al*, 2009).

1.1. O processo nociceptivo

A nocicepção corresponde à composição fisiológica da dor e consiste numa cascata de processos de transdução, transmissão e modulação dos sinais nervosos que se geram em resposta a um estímulo nocivo, sendo que este processo fisiológico culmina na percepção consciente da dor (Figura 1) (Lamont *et al*, 2000). A via de transmissão da dor pode ser considerada, numa forma simples, uma cadeia composta por três neurónios: o primeiro neurónio que se encontra na periferia e se projeta para a medula espinhal, o segundo neurónio que ascende pela medula espinhal e o terceiro que se projeta até ao córtex cerebral. A um nível mais complexo, esta via é constituída por um conjunto de ramificações e comunicações entre neurónios sensitivos e neurónios descendentes inibitórios, derivados do mesencéfalo, que permitem a modulação da transmissão do estímulo nocivo aferente (Bosmans *et al*, 2009).

Figura 1 - Representação esquemática dos processos nas vias sensoriais. (Adaptado de: Bosmans *et al*, 2009)



1.1.1. Nociceptores periféricos

O primeiro processo da nocicepção consiste na codificação de um conjunto de impulsos mecânicos, químicos e/ou elétricos por terminações nervosas específicas denominadas de nociceptores (Lamont *et al*, 2000). Ao contrário de outros recetores somáticos especializados, os nociceptores são fibras responsáveis pela transmissão dos impulsos dolorosos e as suas

terminações nervosas livres não têm qualquer tipo de especialização aparente. A sua função é a preservação da homeostasia dos tecidos através da sinalização de lesão dos tecidos (Batalha, 2015). A principal característica eletrofisiológica dos nociceptores é o alto limiar de excitabilidade comparativamente a outros recetores especializados, como os termorreceptores ou os mecanorreceptores, que têm um limiar de estimulação baixo e são capazes de gerar espontaneamente potenciais de ação apenas por alterações ambientais (Lamont *et al*, 2000). No entanto, a estimulação repetida ou muito intensa dos nociceptores pode induzir sensibilização periférica na qual deixa de existir uma relação direta entre a intensidade do estímulo nocivo e a resposta dos nociceptores periféricos, e desenvolve-se uma atividade tónica que persiste mesmo na ausência de um estímulo contínuo (Price & Nolan, 2007). Os nociceptores encontram-se distribuídos nos tecidos superficiais, profundos e vísceras. Os nociceptores somáticos profundos, localizados no músculo, fáscia, tendões e osso, são menos sensíveis aos estímulos do que os nociceptores cutâneos mas são facilmente sensibilizados pela inflamação (Morgan & Mikhail, 2003). Os órgãos viscerais são contêm nociceptores silenciosos., sendo que a maioria é innervada por nociceptores polimodais que apenas respondem ao espasmo da musculatura lisa, isquemia e/ou inflamação, mas não à incisão, queimadura ou esmagamento (Batalha, 2015)

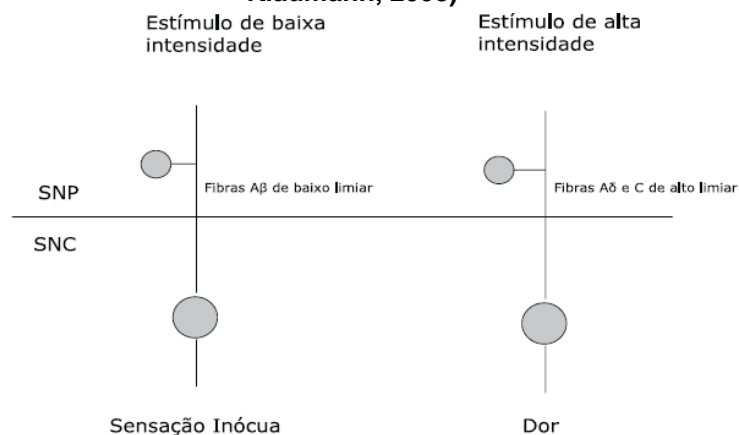
1.1.2. Tipos de nociceptores e vias nervosas aferentes

Os nociceptores são classificados em duas categorias: os nociceptores de fibras A e os de fibras C. As fibras A são responsáveis por sinalizar a primeira sensação de dor, normalmente aguda, de intensidade alta, bem localizada, forte e transiente, durando apenas o tempo do estímulo (Lamont *et al*, 2000) e podem ser de três tipos: *alfa*, *beta* e *delta*, sendo que os dois primeiros correspondem a 10% e o último a 20% dos neurónios cutâneos sensitivos, respetivamente. As fibras A-*delta* possuem um diâmetro médio com mielinização discreta e velocidade intermédia, as fibras A-*beta* e A-*alfa* possuem um diâmetro grande e uma mielinização intensa com alta velocidade de condução. Na ausência de estímulo nocivo ou lesão, as fibras A-*beta* transmitem informação relacionada com estímulos inócuos tais como o tato, a vibração e a pressão (Bosmans *et al*, 2009).

As fibras C têm um diâmetro mais pequeno, são desmielinizadas, possuem baixa velocidade de condução e correspondem a cerca de 70% dos nociceptores cutâneos (Fantoni & Mastrocinque, 2012). As fibras desmielinizadas do tipo C são ativadas por estímulos de alta intensidade, podendo ser mecânicos, químicos e/ou térmicos (Figura 2). Estas conduzem os impulsos de uma forma relativamente lenta com uma velocidade de 0,5 m/s, contribuindo para a sensação de dor crónica ou “dor lenta”. O limiar de estimulação das fibras C é substancialmente maior que o limiar de outros tipos de fibras sensoriais aferentes, sendo que

fisiologicamente permite demonstrar a relação entre a intensidade do estímulo e a resposta pelo recetor. Desta forma, em condições normais, quanto maior a intensidade do estímulo, maior será a resposta mediada pelas fibras C (Price & Nolan, 2007). As fibras A-delta e C estão localizadas na pele, peritoneu, pleura, periósteo, osso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendões, fáscias e vísceras, sendo que a sua distribuição varia consoante a espécie e a localização anatómica (Lamont *et al*, 2000).

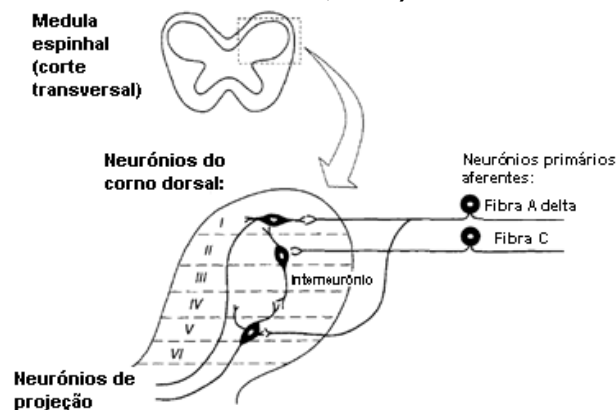
Figura 2 - Fibras aferentes responsáveis pelas informações nociceptivas (Adaptado de: Klaumann, 2008)



1.1.3. Neurónios da medula espinal

Os corpos celulares das fibras nociceptivas aferentes estão localizados nos gânglios dorsais raquidianos e projetam axónios para a substância cinzenta da medula espinal, que se organiza de forma laminar como ilustrado na Figura 3 (Lamont *et al*, 2000).

Figura 3- Organização laminar do corno dorsal da medula espinal. (Adaptado de: Lamont *et al*, 2000)



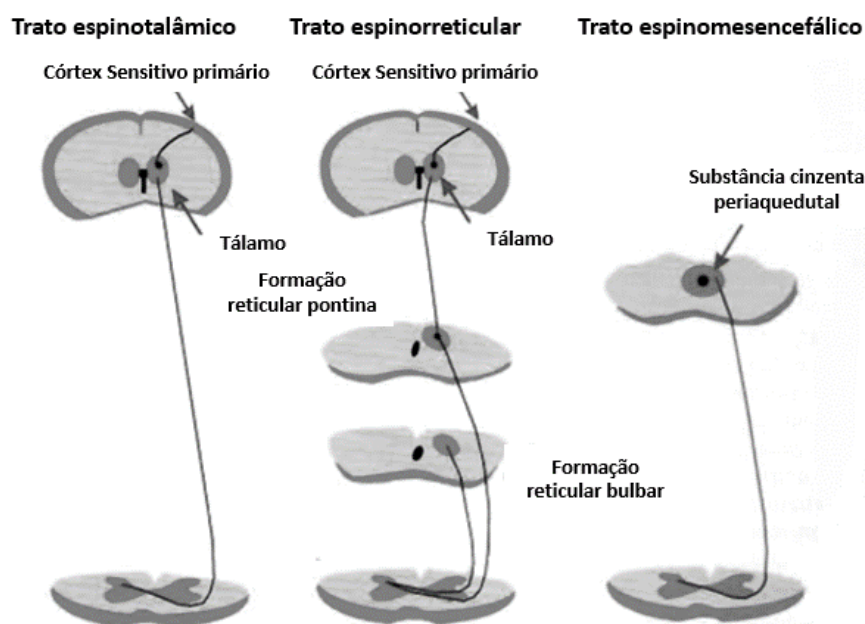
Os axónios primários conectam-se de forma direta ou indireta com uma das três populações de neurónios funcionais do corno dorsal, essenciais para ao processamento da informação nociceptiva, são eles: os interneurónios - excitatórios e inibitórios -; os neurónios proprioespinhais e os neurónios de projeção (Lamont *et al*, 2000). Os primeiros têm um papel importante na modulação local; os segundos estão envolvidos na atividade reflexa e nas

interações entre estímulos provenientes de locais diferentes; e os terceiros participam na transmissão nervosa rostral até aos centros supraespinhais, como o mesencéfalo e o córtex (Klaumann *et al*, 2008; Pisera *et al*, 2005).

1.1.4. Tratos espinhais ascendentes

A informação nociceptiva é transportada até os centros supraespinhais pelos neurónios de projeção que se estendem pelas vias ascendentes, sendo constituídas por numerosos tratos conforme ilustrados na Figura 4 (Batalha, 2015). Os tratos espinhais envolvidos na dor diferem entre espécies sendo as vias mais comuns são o trato espinomesencefálico, o trato espinotalâmico e as fibras do trato espinorreticular (Price & Nolan, 2007).

Figura 4 – Esquema dos principais tratos nociceptivos ascendentes (Adaptado de: Castro, 2011)



O trato espinotalâmico (STT) é considerado a via principal da dor na medula espinhal (Lamont *et al*, 2000). O trato STT divide-se em trato ascendente lateral e medial (Batalha, 2015). Os axónios do STT que se projetam para o núcleo lateral da formação reticular transmitem informação proveniente de áreas periféricas mais discretas, sendo que estes neurónios parecem representar um papel importante nos aspetos sensoriais e discriminativos da dor (localização, intensidade e duração). Os restantes que se projetam para o núcleo medial da formação reticular recebem a informação proveniente de áreas maiores e mais diversas, e estão implicados na dimensão afetiva e emocional da dor (Lamont *et al*, 2000). A projeção do trato espinotalâmico para os centros de controlo autónomo faz dele o responsável pela transmissão do influxo nociceptivo que gera as respostas cardiovasculares e neuroendócrinas relativas ao estímulo nocivo. Além do mais, é provável que também medeie as alterações na

frequência cardíaca, pressão arterial e frequência respiratória nos animais anestesiados que são submetidos a procedimentos cirurgicos (Bosmans *et al*, 2009). As diferenças entre espécies relativamente à densidade das fibras ascendentes laterais e mediais do STT indicam que os animais domésticos têm uma capacidade de caracterizar e localizar o estímulo de forma menos refinada quando comparado com os primatas, pois nestes as vias mediais são relativamente maiores o que sugerem uma maior consciência afetiva (Thurmon *et al*, 1996).

O trato espinorreticular medeia a estimulação e as respostas autónomas da dor (Batalha, 2015), e os neurónios nociceptivos que se projetam pelo trato espinomesencefálico têm como função a ativação das vias descendentes antinociceptiva, sendo que também participam na integração das repostas cardiovasculares, autónomas e motivacionais da dor (Lamont *et al*, 2000). Existe ainda um outro trato menos relevante, o espino-hipotalâmico, que proporciona uma via adicional para indução do comportamento emocional da dor e desencadeia respostas autónomas e neuro-endócrinas (Lamont *et al*, 2000).

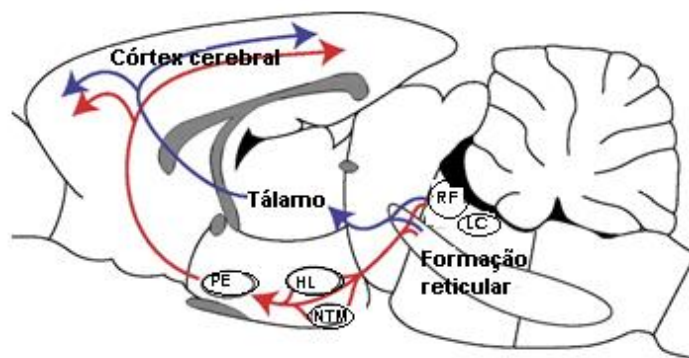
1.1.5.Sistemas cerebrais

O córtex cerebral é onde ocorre a experiência consciente da dor. Um estímulo nocivo pode ativar várias áreas do córtex e à medida que a sua intensidade aumenta, o número de áreas subcorticais e corticais que são estimuladas aumentam também. O córtex cerebral controla de forma eficaz quase todas as transmissões nociceptivas, sendo que os mecanismos supraespinhais corticais e subcorticais podem modular a sensação de dor, estimulando-a ou inibindo-a. Esta modulação é influenciada pelos efeitos magnificadores de alguns fatores tais como o estado de alerta, a antecipação, a disposição, a ansiedade, a administração de placebos e a hipnose (Price & Nolan, 2007). Os neurónios nociceptivos estão distribuídos por várias zonas do tronco cerebral, mesencéfalo, diencefalo (tálamo e hipotálamo) e córtex cerebral. As principais estruturas do tronco cerebral que contribuem para a resposta nociceptiva são o sistema reticular e a substância cinzenta periaquedutal (PAG) (Lamont *et al*, 2000).

A formação reticular tem a capacidade de mediar a função motora, autónoma e a sensorial sendo que comunica com a medula espinhal, com neurónios reticulares, com núcleos motores e sensitivos do tronco cerebral, com o diencefalo e com o córtex cerebral, como ilustrado na Figura 5 (Lamont *et al*, 2000). O sistema reticular é crítico para a integração da experiência da dor e é responsável por desencadear comportamentos associados à dor, como reações repulsivas. Os neurónios reticulares ascendentes projetam-se para o tálamo medial e para o sistema límbico mediando os aspetos afetivos e motivacionais da dor (Lamont *et al*,

2000). Também participa nas respostas autónomas, motoras e endócrinas à dor (Fantoni & Mastrocinque, 2012).

Figura 5 – Vias dorsal e medial do sistema reticular (Adaptado de: Brown *et al*, 2012).



HL- Núcleo hipotalâmico lateral, NTM- Núcleo tuberomamilar do hipotálamo, PE – prosencefalo, LC – Locus coeruleus, RD – Rafe dorsal

A substância cinzenta periaquedutal ou substância cinzenta central, localiza-se no mesencéfalo, sendo o maior local de integração da informação nociceptiva, importante na modulação descendente da dor. Também estende projeções ascendentes para o tálamo e para o hipotálamo, proporcionando uma via sensorial alternativa (Lamont *et al*, 2000). Esta é a área mais importante e melhor estudada que contribui para o sistema da analgesia endógena (Lemke, 2004).

O tálamo serve como um ponto de retransmissão da informação sensitiva e envia projeções para diversas áreas corticais adjacentes, com papel chave na nocicepção, tal como o sistema límbico, sendo que todas as aferências (somático ou visceral) aos centros superiores do SNC passam pelo tálamo, direta ou indiretamente (Fantoni & Mastrocinque, 2012). O sistema límbico é formado por estruturas interpostas que incluem componentes do diencefalo e do mesencéfalo, implicadas na dimensão afetiva e motivacional da dor, com o intuito de evitar a sensação dolorosa (Lamont *et al*, 2000, Batalha, 2015).

O córtex somatossensitivo assume um papel na integração e percepção da dor, sendo responsável por discriminar a localização e intensidade do estímulo doloroso, ativar as respostas neuroendócrinas e cardiovasculares, e modular de aspetos cognitivos e afetivos da dor (Lamont *et al*, 2000, Fantoni & Mastrocinque, 2012).

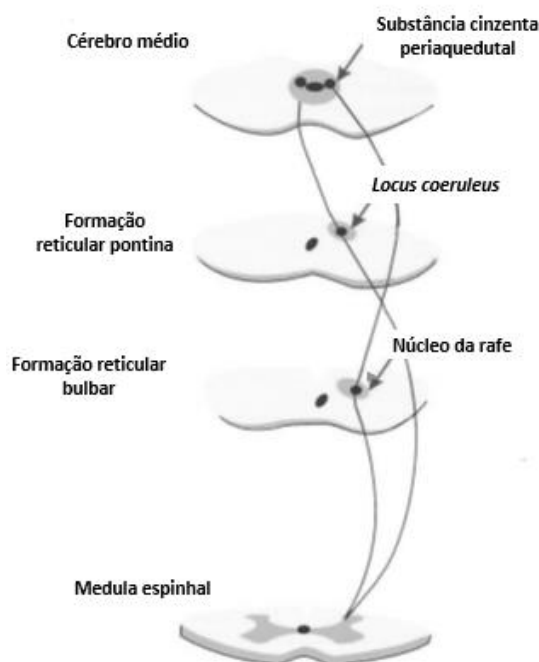
1.1.6. Vias descendentes da dor

As vias descendentes inibitórias têm a capacidade de modular todos os tipos de informação sensorial. A dor é o resultado de um desequilíbrio entre as aferências nociceptivas e os sistemas antinociceptivos surgindo quando as primeiras superam a capacidade antinociceptiva. Estas vias descendentes com capacidade de controlo da dor exercem uma ação sobre os

terminais dos nociceptores (mecanismo pré-sináptico), facilitando ou inibindo a liberação de neurotransmissores, e sobre os neurónios medulares sejam eles interneurónios ou neurónios de projeção (Batalha, 2015).

Os sistemas antinociceptivos podem ser ativados em diversas circunstâncias como o *stress*, doença, comportamento cognitivo ou mesmo pela própria dor (Pinto, 2000). Como representado na Figura 6, a PAG envia projeções para o *locus coeruleus* que, por sua vez, se deslocam até a raiz dorsal. Os axónios descendentes podem conectar com interneurónios inibitórios GABAérgicos, cujo transmissor é o ácido gama-aminobutírico, que têm a capacidade de controlar a liberação de opióides e contribuir para a analgesia opiácea endógena (Lamont *et al*, 2000).

Figura 6 - Esquema dos principais sistemas de inibição descendente (Adaptado de: Castro, 2011).



Os axónios que se originam no núcleo do rafe libertam serotonina na raiz dorsal e ativam a via serotoninérgica enquanto os axónios que derivam do *locus coeruleus* libertam norepinefrina na raiz dorsal e ativam a via noradrenérgica (Bosman *et al*, 2009). Os axónios das vias serotoninérgica e noradrenérgica comunicam com interneurónios da raiz dorsal que libertam opióides (endorfina, encefalina e dinorfina). A liberação de opióides ativa as vias antinociceptivas produzindo a denominada “analgesia induzida pelo *stress*”, e inibe a ação antagonista do GABA sobre as vias antinociceptivas (Lemke *et al*, 2004).

Assim sendo, a modulação descendente da informação nociceptiva também ocorre ao longo da entrada das fibras nociceptivas no corno dorsal da medula, onde se identifica uma concentração densa de péptidos tais como a serotonina, norepinefrina e opióides endógenos (encefalinas, as endorfinas e as dinorfinas) que produzem efeitos inibitórios na transmissão nociceptiva (Lemke *et al*, 2004).

1.2. Tipos de dor

Para compreender a fisiologia da dor é importante reconhecer que a dor protetora ou fisiológica que ocorre após a maioria estímulos nocivos é bastante diferente da dor patológica que ocorre que surge após lesão de tecidos ou nervos (Lamont *et al*, 2000). A dor fisiológica é um fenômeno importante e adaptativo, alertando para o contacto com insultos ambientais potencialmente nocivos (Hellyer *et al*, 2007).

1.2.1.Dor nociceptiva

A dor nociceptiva subdivide-se em tipo somático ou visceral. A dor somática superficial ocorre ao nível da pele ou membranas mucosas e a dor profunda surge a nível dos músculos, ossos, articulações, ligamentos, tendões, vasos sanguíneos e fáscias (Lamont *et al*, 2000).

A dor visceral é proveniente dos órgãos internos sendo que seus recetores se localizam na musculatura lisa e respondem a estímulos tais como distensão, tração ou contração do músculo liso, tensão na cápsula do órgão, isquemia e necrose, ou irritação durante o processo inflamatório (Reddi *et al*, 2013). Este tipo de dor caracteriza-se por uma dor contínua e moderada, difícil de localizar, frequentemente acompanhada por reações nervosas autónomas, e pode ser percebida pelas regiões cutâneas correspondentes (Lamont *et al*, 2000).

1.2.2.Dor inflamatória

A dor inflamatória é a dor que, em circunstâncias normais, promove a sensação dolorosa após um estímulo nocivo e persiste até à cicatrização da lesão, enquanto a inflamação persistir. Constitui uma resposta adaptativa e protetora para a lesão, possuindo geralmente um início rápido e a sua intensidade diretamente relacionada com a gravidade e extensão da lesão tecidual cirúrgica (Mathews *et al*, 2014). Desta forma, sensibilidade da região afetada aumenta, e um estímulo que normalmente seria inócuo torna-se doloroso, prevenindo assim a mobilização ou o contacto dessa zona e promovendo a sua cicatrização (Price & Nolan, 2007).

O processo é normalmente reversível e a sensibilidade retorna ao normal após cicatrização do tecido. No entanto, a dor mantém-se se o estímulo nocivo for intenso e se a inflamação for

persistente, tal como ocorre em cães com doenças inflamatórias crónicas – artrite, otite, gengivite e dermatite (Mathews *et al*, 2014).

1.2.3. Dor neuropática

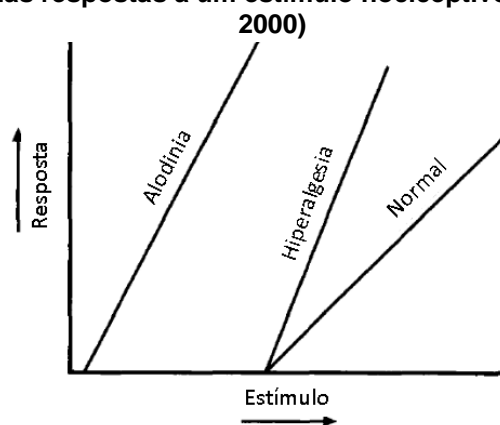
A dor neuropática desenvolve-se após uma lesão direta dos nervos periféricos ou centrais (Lamont *et al*, 2000), que pode ser provocada por inúmeros mecanismos tais como traumatismo ou cirurgia, diabetes *mellitus*, quimioterapia, radioterapia, isquémica, infeção ou neoplasia (Reddi *et al* 2013). A lesão no nervo pode alterar as suas propriedades elétricas - neuroquímicas e condutividade central, sendo que os nervos afetados têm a capacidade de gerar descargas ectópicas, promover comunicações anómalas com fibras adjacentes e desenvolver uma resposta exagerada a estímulos inflamatórios ou mesmo inócuos (Woolf, 2004). Em Medicina Veterinária, a dor neuropática é o tipo de dor menos frequentemente diagnosticada (Price & Nolan, 2007), visto que em Medicina Humana o diagnóstico de dor neuropática depende, em grande parte, do relato por parte do paciente (Moore, 2016).

Tanto as cirurgias de rotina como as mais complexas conduzem a dor mais ou menos significativa, conduzindo a um comprometimento das funções orgânicas (Price & Nolan, 2007). Estes procedimentos podem induzir dor inflamatória e dor neuropática, porém a dor inflamatória é o tipo de dor mais comum (Lemke *et al*, 2004). Em Medicina Veterinária, a dor persistente pós-cirúrgica é um problema ainda pouco reconhecido. A dor pós-cirúrgica crónica possui origem neuropática, induzida por lesão dos nervos periféricos ou, menos frequente, por uma inflamação persistente e severa (Kehlet & Holte, 2001).

1.2.4. Hiperalgisia e Alodinia

A hiperalgisia consiste numa resposta exagerada e prolongada a um estímulo nocivo enquanto a alodinia é uma resposta dolorosa a um estímulo de pouca intensidade que normalmente seria inócuo como, por exemplo, um toque ligeiro na pele (Figura 7) (Price & Nolan, 2007).

Figura 7 - Características das respostas a um estímulo nociceptivo (Adaptado de: Lamont *et al*, 2000)



A hiperalgesia pode desenvolver-se na pele sem qualquer lesão local, tal como ocorre na dor neuropática, e pode ser consequência de uma expressão somática à dor visceral (Chahal & Rao, 2005). Esta pode ser primária, quando ocorre dentro dos limites da área de lesão tecidual, ou secundária, quando ocorre nas vizinhanças da lesão, sendo que a dor pode persistir mesmo após a resolução da lesão tecidual (Price & Nola, 2007). A alodinia surge após estimulação persistente dos nociceptores, o que conduz a uma redução do limiar de sensibilidade, sendo que surge dor após estímulos que normalmente não são dolorosos (Garcia, 2001).

1.3. Neuroplasticidade

A neuroplasticidade ou plasticidade neuronal refere-se à capacidade do sistema nervoso se mudar, adaptar e moldar a nível estrutural e funcional ao longo do desenvolvimento neuronal, quando sujeito a novos estímulos, e está na base da formação de memórias, da aprendizagem e na adaptação a lesões ou a eventos traumáticos ao longo da vida (Price & Nolan, 2007). A neuroplasticidade é dirigida por dois mecanismos inter-dependentes - a sensibilização periférica e a sensibilização central (Woolf, 2004).

1.3.1. Sensibilização periférica

A sensibilização periférica resulta de alterações químicas a nível dos nociceptores durante a inflamação ou lesão tecidual (Price & Nolan, 2007). Nessa região, as células afetadas e as fibras primárias aferentes libertam um conjunto de mediadores químicos que promovem a vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias (Klaumann *et al*, 2008). Alguns destes agentes sensibilizam a terminação nervosa levando à amplificação da resposta a um estímulo subsequente, atuam de forma sinérgica e contribuem para baixar o limiar da resposta das fibras C e A-delta, conduzindo para um estado de hiperalgesia local (Lamont *et al*, 2000). Além do mais, os nociceptores silenciosos, uma classe fibras C polimodais e desmielinizadas com pouca ou nenhuma atividade em casos de estimulação intensa, como são altamente sensíveis aos efeitos da inflamação local, passam a ter capacidade de emitir potenciais de ação (Klaumann *et al*, 2008).

1.3.2. Sensibilização central

A sensibilização central resulta de fenómenos tais como a inflamação ou o trauma tecidual que sensibilizam a transmissão nociceptiva na medula espinhal. O efeito de *wind-up* descrito por Mendel e Wall em 1965 foi o primeiro reconhecimento da plasticidade inerente ao

processamento central da dor. Este fenômeno ocorre em condições de lesão persistente em que as fibras C provocam uma potenciação da resposta dolorosa (Batalha, 2015). A indução da sensibilização central requer um período de estimulação dos nociceptores curto e intenso como ocorre, por exemplo, durante uma descarga intensa por nociceptores periféricos sensibilizados ou durante uma descarga proveniente de neurónios sensitivos lesionados após um evento traumático (Batalha, 2015). Tal como na sensibilização periférica, a estimulação intensa pode alterar a expressão génica do neurónio e induzir alterações fenotípicas de longa duração, alterando o seu funcionamento e contribuindo para a sensibilização central persistente (Samad *et al*, 2001). Desta forma o limiar de resposta dos neurónios centrais decresce, a sua resposta é amplificada e a sua área sensitiva expande-se, por recrutamento de fibras aferentes adicionais para a transmissão nociceptiva (Price & Nolan, 2007).

Existem vários fármacos que são capazes de inibir a sensibilização central como, por exemplo, alguns antagonistas dos recetores NMDA e os inibidores da síntese de óxido nítrico (Lamont *et al*, 2000). A sensibilização central pode ser prevenida de forma eficaz quando os agentes analgésicos são administrados antes de se iniciar a descarga aferente, o que justifica o conceito e utilização da analgesia preventiva (Price & Nolan, 2007).

1.4. Avaliação da dor

A dor, quando não tratada, diminui a qualidade de vida, prolonga a recuperação pós-cirúrgica ou não e, em alguns casos, pode induzir lesões anatómicas que conduzem a dor persistente, hiperalgesia ou alodinia (Gallo *et al*, 2010).

1.4.1. Reconhecimento e avaliação da dor aguda em cães

O reconhecimento da dor é extremamente complexo, sendo que varia entre espécies e entre indivíduos. As medidas objetivas de avaliação da dor - frequência cardíaca, a pressão arterial, diâmetro pupilar e os níveis de cortisol e/ou catecolaminas plasmáticos - não são totalmente fiáveis pois podem ser alteradas por fatores tais como o *stress*, o medo e fármacos anestésicos (Hansen, 2003). Sendo assim, a avaliação inicial da dor em cães deve ser subjetiva e baseada nos sinais comportamentais (Mathews *et al*, 2014).

A expressão comportamental da dor é específica para cada espécie e varia com a idade, raça, temperamento e fatores de *stress*, como a ansiedade ou o medo. Na avaliação da dor devem ser considerados vários fatores: o tipo de dor, a localização anatómica, a duração da cirurgia e o problema médico ou a extensão da lesão (Holton *et al*, 2001). Por exemplo, uma doença debilitante pode reduzir drasticamente os indicadores comportamentais da dor. A obtenção

de informação sobre o comportamento habitual do animal pode facilitar esta avaliação, contudo tal nem sempre é prático pois o comportamento usual do animal pode estar alterado pela presença de indivíduos estranhos, outros animais e alguns fármacos analgésicos e sedativos (Mathews *et al*, 2014).

O passo mais importante no manejo da dor é estabelecer um protocolo para avaliação da dor aguda que deve ser usado rotineiramente e de forma consistente na prática clínica (Holton *et al*, 2001). As ferramentas para avaliação da dor devem ter uma abordagem simples para encorajar a sua utilização. A primeira abordagem consiste na observação - orientação, postura, comportamento e expressão facial do animal no canil/cama (Epstein *et al*, 2015) – seguida de uma abordagem interativa - resposta ao toque no local intervencionado, por exemplo. Alguns dos sinais clínicos de dor aguda em cães são alterações da postura e mobilidade, mudança no comportamento, vocalização e redução do apetite (Landa, 2012). A avaliação deve ser feita regularmente após a cirurgia desde o período inicial de recuperação que é de 15-30 minutos, dependendo do procedimento cirúrgico, até seis ou oito horas pós-cirúrgicas. Após esse período, se a dor for bem controlada, é recomendada uma avaliação a cada 3-6 horas. O tempo exato do intervalo depende do tipo de cirurgia, do tipo de fármacos administrados, da pontuação prévia e de outros fatores relacionados com o estado físico do animal (Mathews *et al*, 2014).

As ferramentas para avaliação da dor devem ser válidas, fiáveis e sensíveis à mudança (Landa, 2012). A dor é uma construção abstrata e por tanto não existem medidas *standard* para a sua avaliação. Estão disponíveis algumas escalas simples que foram validadas para o uso em canídeos. As Escalas Simples Unidimensionais - Escala Numérica (EN), a Escala Análoga Visual (EAV) e a Escala Descritiva Simples (EDS) - avaliam exclusivamente de modo subjetivo a intensidade da dor e são de fácil interpretação. É importante ter-se em conta que ao usar estas escalas a determinação pelo observador pode ser afetada por fatores tais como a idade, o género, a sua saúde pessoal e a experiência clínica, introduzindo desta forma uma variabilidade entre observadores e limitando a fiabilidade da escala (Holton *et al*, 2001). No entanto, quando estas escalas são utilizadas de forma consistente são eficazes como parte dum protocolo de avaliação da dor. Dos três tipos de escalas descritas, a escala EN, graduada de zero a dez, é mais recomendada devido à sua maior sensibilidade comparativamente à EDS, que simplesmente expõe graus de intensidade de dor; e pela maior fiabilidade em relação à EAV, que consiste numa linha na qual um extremo representa a ausência de dor e o outro extremo representa dor máxima (Mathews *et al*, 2014).

No entanto, os sistemas simples, subjetivos e unidirecionais não são ideais para a identificação e mensuração da dor devido à sua complexidade, sendo que os sistemas multidimensionais ou compostos promovem uma avaliação mais precisa porque além de quantificarem a intensidade, avaliam os componentes sensoriais e emocionais da dor (Hellyer *et al*, 2007). Encontram-se disponíveis algumas escalas para avaliação de dor aguda que estão validadas para o uso em cães, entre as quais a Escala Composta de Dor de Glasgow e a sua forma curta (CMPS-SF), e o sistema de avaliação de dor da Associação Francesa de Anestesia e Analgesia Animal, a 4A-Vet (Epstein *et al*, 2015). A CMPS-SF é uma boa ferramenta na decisão clínica uma vez que define pontuações para as quais é necessário intervenção analgésica (Mathews *et al*, 2014). A 4A-Vet também é uma escala composta para avaliação da dor aguda todavia, apesar de não ser tão afetada pela sedação, possui uma maior variabilidade entre observadores que a anterior (Rialland *et al*, 2012).

1.4.2.Reconhecimento e avaliação da dor crónica em cães

A dor crónica normalmente é descrita como uma dor que persiste para além do tempo normal de cicatrização (Epstein *et al*, 2015). Surge, cada vez mais, em condições crónicas associadas a dor como a osteoartrite e doenças oncológicas, consequência direta do aumento da esperança de vida dos animais de companhia (Mathews *et al*, 2014).

As alterações comportamentais associadas à dor crónica podem ser subtis e desenvolver-se de modo gradual pelo que por vezes apenas são detetadas por alguém muito familiarizado com o animal (Wiseman-Orr *et al*, 2004). Atualmente, as ferramentas que foram descritas para avaliação da dor crónica em cães permitem obter informação sobre alterações comportamentais sendo que, geralmente, estes instrumentos estão divididos em quatro categorias interrelacionadas e merecem uma avaliação cuidada dos efeitos adversos para definir e priorizar as estratégias analgésicas (Mathews *et al*, 2014):

1. Vitalidade e mobilidade (ex. atividade e tolerância ao exercício).
2. Comportamento e disposição (ex. estado de alerta e sociabilidade).
3. Níveis de ansiedade (ex. vocalização, estado de espírito e resposta à interação com outros cães e humanos).
4. Indicadores da dor (ex. níveis de conforto, tensão e claudicação).

Os cães devem ser avaliados regularmente e em colaboração com os proprietários através do preenchimento de inquéritos (Hielm-Björkman *et al*, 2002; Wiseman-Orr *et al*, 2004). Foram desenvolvidos alguns questionários específicos para avaliar a qualidade de vida associada à saúde em cães com doenças crónicas (Mathews *et al*, 2014), sendo que a maioria destes instrumentos estão focados na avaliação funcional da osteoartrite canina (Hielm-Björkman *et al*, 2002). Geralmente estes questionários incluem uma avaliação semi-objetiva dos

parâmetros da doença, como a claudicação e o nível de dor, numa escala ordinal descontínua ou numa escala análoga visual (Mathews *et al*, 2014).

Até ao presente, os instrumentos disponíveis que foram totalmente validados para avaliação da dor crónica em cães são os seguintes: Questionário da Glasgow University Veterinary School (GUVQuest), Breve inventário Canino da Dor (CBPI), Índice da dor crónica de Helsinki, Instrumento VAS do Texas, Questionário de Liverpool sobre a Osteoartrite em Cães e o Índice da Dor Crónica Canina da JSSAP (Mathews *et al*, 2014).

2. Analgesia preventiva

O termo inglês *preemptive analgesia* é um conceito que promove o estabelecimento de um protocolo analgésico antes do estímulo nociceptivo de modo a prevenir a sensibilização à dor e a sua subsequente amplificação após a cirurgia (Dermot *et al*, 2001). É um conceito controverso pois impõe a questão “será que a intervenção prévia tem maior benefício que a mesma intervenção após a cirurgia?” (Kapurkar *et al*, 2014).

Este conceito foi formulado em 1913 quando o Dr. George Washington Crile propôs que a dor pós-cirúrgica é amplificada quando o SNC recebe impulsos durante o ato operatório, tanto pelo estímulo nocivo como pelo evento emocionalmente doloroso, sendo que recomendou associar anestesia geral à analgesia local anteriormente praticada (citado por Katz, 1993). Essa ideia foi reavivada por Woolf em 1983 que após submeter animais a estímulos nociceptivos intensos detetou alterações sensoriais como dor contínua, aumento de sensibilidade e dor em resposta a estímulos normalmente inócuos. Estes efeitos foram posteriormente explicados por mudanças que surgiram nos mecanismos periféricos e por um estado de hiperexcitabilidade da medula espinhal (Garcia *et al*, 2001).

O nível de dor associado a uma cirurgia pode ser antecipado até algum grau - quanto maior a lesão, maior será a dor (Hellyer *et al*, 2007). Geralmente, a cirurgia abdominal produz mais dor que procedimentos superficiais de tecidos moles, e menor dor que procedimentos ortopédicos (Faunt *et al*, 2010). Além do mais, cirurgias repetidas podem ser mais dolorosas que a cirurgia inicial devido a alterações medulares e centrais que ocorrem secundariamente a uma estimulação repetitiva e prolongada (Hellyer *et al*, 2007).

É de grande importância compreender os mecanismos fisiológicos e vias envolvidas no processamento dos estímulos dolorosos visto que cada ponto envolvido na nocicepção pode ser um potencial local de intervenção terapêutica (Figura 8) (Fantoni & Mastrocinque, 2012).

**Figura 8 - Locais de ação dos fármacos analgésicos e como afetam o processamento da dor
(Adaptado de Lamont et al, 2000)**



2.1. Cetamina

A cetamina começou a ser produzida em meados da década de 60 com o intuito de se utilizar como fármaco anestésico, com menos efeitos adversos, de substituição aos anestésicos de fenciclidina (Castro, 2010). Posteriormente surgiram efeitos colaterais importantes como consequência da administração de cetamina para uso recreativo, pelo que em 1995 a *Drug Enforcement Administration* (DEA) incluiu este fármaco na lista de drogas emergentes, levando à redução da sua utilização na prática clínica em Medicina Humana. Atualmente na União Europeia, segundo o *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, as preparações farmacêuticas de cetamina têm autorização para circular no mercado na maioria dos Estados-Membros, estando sujeitas a controlo por legislação médica geral.

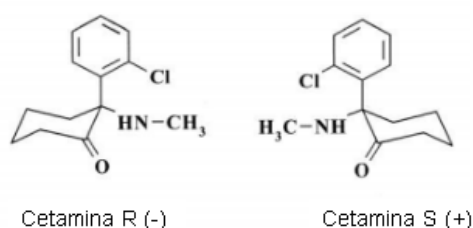
Alguns estudos recentes relacionados com os mecanismos de ação da cetamina, entre os quais os seus efeitos neuronais, analgésicos e os menores efeitos adversos do seu isômero S(+), motivaram uma reativação do seu uso (Silva et al, 2010; Pfenninger et al, 2002; Luft & Mendes, 2005). Em Medicina Veterinária a cetamina é amplamente utilizada como anestésico, e mais recentemente, tem sido utilizada como analgésico devido à sua ação antagonista a nível dos recetores NMDA (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000)

2.1.1. Propriedades físico-químicas

O cloridrato de cetamina, um derivado da fenciclidina, é apresentado na forma de um pó branco e cristalino. As soluções disponíveis comercialmente são ligeiramente ácidas (ph 3.5

– 5.5). A cetamina pode ser constituída de dois enantiómeros, a cetamina S(+) e a cetamina R(-) (Figura 9). O isómero S(+) tem à volta de 1.5-3 vezes mais potência hipnótica e três vezes mais potência analgésica que a cetamina R(-), e se compararmos com a mistura racêmica, a cetamina (S+) é cerca 1.5-2 vezes mais potente. Isto ocorre porque o isómero S(+) tem uma alta afinidade para os locais de ligação da fenciclidina nos recetores NMDA (Ribeiro, 2013). A cetamina S(+), ao contrário do isómero R (-), está associada ao aparecimento de poucos efeitos excitatórios e psicomiméticos (Dugdale *et al*, 2010; Pfenninger *et al*, 2002). A cetamina racêmica é uma mistura com ambos enantiómeros em quantidades iguais e surge em preparações de 1% (w/v), 5% (w/v) e 10% (w/v), soluções muito estáveis, mas devem ser protegidas da luz e de calor excessivo (Kastner, 2007).

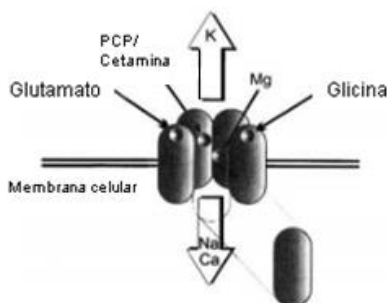
Figura 9 – Estrutura molecular dos isómeros de cetamina (Adaptado de: Kohrs & Durieux,1998)



2.1.2. Farmacocinética e farmacodinâmica

A cetamina é um agente dissociativo que ao funcionar como antagonista não competitivo dos recetores NMDA previne a ação do glutamato (Figura 10), o neurotransmissor excitatório, conduzindo a uma depressão da atividade do sistema talamocortical, do sistema límbico e no núcleo do sistema reticular (Posner & Burns, 2009). Os recetores NMDA estão envolvidos no processamento da dor, incluindo a sensibilização central e periférica (Annetta *et al*, 2005). A cetamina também induz analgesia mediada parcialmente por ativação dos recetores opiáceos *mu* e *kappa* (Katner, 2007).

Figura 10 - Ilustração de um recetor NMDA (Adaptado de: Kohrs & Durieux, 1998).



Cinco subunidades rodeiam o canal iónico central que é permeável ao Ca, K, e Na. Nesta ilustração foi retirada uma das subunidades para se observar o interior do canal, nos quais se encontram os locais de ligação da cetamina e do Mg. PCP = fenciclidina.

A cetamina pode ser administrada pelas vias intramuscular, endovenosa, subcutânea, intraperitoneal, oral ou intra-nasal e pode ser diluída em água estéril ou numa solução salina fisiológica para a sua injeção. A cetamina é altamente solúvel em lípidos e tem uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (12%) o que induz a sua rápida penetração na barreira hematoencefálica, tendo um início de ação de 30 a 90 segundos da injeção endovenosa em cães. Após injeção intramuscular, é distribuída rapidamente pelos tecidos uma vez que as suas partículas são rapidamente dissolvidas pelo tecido muscular, com os efeitos anestésicos a aparecerem num intervalo de 10-15 minutos (Posner & Burns, 2009). O tempo de semivida de eliminação na administração endovenosa é de cerca de 60 minutos em cães, sendo que a recuperação acontece principalmente por redistribuição para outros tecidos. A cetamina é metabolizada rapidamente por N-demetilação no fígado sendo convertida no metabolito principal, a norcetamina, que tem cerca de 10-30% da potência anestésica da cetamina. Este metabolito sofre uma hidroxilação e forma um derivado de glucuronido solúvel em água que é posteriormente eliminado pela urina. A disfunção hepática prejudica a eliminação do fármaco e prolonga consideravelmente a sua ação. A acumulação de norcetamina após doses repetidas de cetamina ou após infusões contribui para uma recuperação prolongada e sonolência (Kastner, 2007).

A maior diferença farmacocinética entre a cetamina racémica e a cetamina S(+) é que esta tem um maior rácio de eliminação pelo que a recuperação após a administração de cetamina S(+) é mais rápida e está menos associada a efeitos excitatórios (Mion & Villeveille, 2013). Contudo a cetamina racémica e a S(+) estão igualmente associadas ao aumento do tónus muscular, proporcionando espasmos musculares e possíveis ataques epiléticos, pelo que se recomenda a combinação com outros fármacos tais como a acepromazina, benzodiazepinas ou agonistas alfa-2 para obter uma adequada anestesia com relaxamento muscular (Price & Nolan, 2007).

2.1.3. Efeitos fisiológicos e propriedades clínicas

A cetamina induz uma depressão do SNC dose-dependente e conduz a um estado dissociativo caracterizado por amnésia e analgesia profundas com manutenção dos reflexos ocular, laríngeo, faríngeo e podal (Kastner, 2007). A neurofarmacologia da cetamina é complexa pois interage com múltiplos locais de ligação, tais como os recetores NMDA e os recetores de glutamato não-NMDA, os recetores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, e os recetores monoaminérgicos e opióides (Mion & Villeveille, 2012). Ainda assim, os estudos sugerem que o antagonismo ao nível dos recetores NMDA é responsável pela maioria dos

efeitos analgésicos, amnésicos e psicomiméticos (Kohrs R. & Durieuxm 1998; Sleigh *et al*, 2014).

A cetamina é um ótimo anestésico para procedimentos cirúrgicos curtos porque provoca uma sedação ou anestesia profundas e pode ser administrada pela via muscular, o que é uma grande vantagem ao lidar com animais não cooperantes ou agressivos. Além disso, a cetamina é absorvida pelas mucosas oral e rectal, o que facilita a administração em animais perigosos por métodos alternativos, como pulverizadores (Kastner, 2007).

Ao contrário de outros anestésicos endovenosos, a cetamina estimula o sistema cardiovascular, resultando num aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial e do *output* cardíaco (Kastner, 2007). O aumento das variáveis hemodinâmicas está associado ao aumento do trabalho do miocárdio e do consumo de oxigénio - um coração saudável irá amplificar o seu suprimento de oxigénio através da vasodilatação coronária mas um coração comprometido, como hipertrófico ou isquémico, pode não ser capaz de responder apropriadamente (Annetta *et al*, 2005). Os efeitos estimuladores são resultado da ação direta nos centros adrenérgicos que conduz ao aumento do tónus simpático e da inibição da captação neuronal de catecolaminas, especialmente de norepinefrinas (Mion & Villeveille, 2013). Por outro lado, a cetamina exerce depressão direta a nível do miocárdio tendo um efeito inotrópico negativo. Geralmente a estimulação simpática sobrepõe-se aos efeitos cardiovasculares depressivos porém, num paciente com depleção em catecolaminas ou o uso concomitante de outros anestésicos, pode induzir depressão cardiovascular (Annetta *et al*, 2005). Não se recomenda a administração de cetamina em animais com alterações nas artérias coronárias, hipertensão arterial não controlada, cardiomiopatia ou falência cardíaca (Kastner, 2007).

Um estudo realizado por Van der Liden (1990) demonstrou que a cetamina tem a capacidade de preservar a função cardiovascular e o balanço de oxigénio durante o choque séptico, provavelmente devido a atenuação da resposta inflamatória e da libertação de endotoxinas que deprimem a função cardiovascular, assim como ao aumento de norepinefrinas que atenuam a vasodilatação periférica que surge em pacientes sépticos (Kawasaki *et al*, 1999).

A nível do sistema respiratório central, a administração de cetamina tem efeitos mínimos, sendo que geralmente a oxigenação arterial e tecidual mantêm-se adequadas (Oliveira *et al*, 2004). Após a administração endovenosa da dose para indução anestésica, pode haver temporariamente uma depressão respiratória à qual se segue, frequentemente, um padrão respiratório apnéustico, caracterizado por uma fase de apneia após uma inspiração prolongada à qual se segue um período de hiperventilação (Kastner, 2007). No entanto, os potenciais

problemas respiratórios após administração de cetamina em cães pequenos ocorrem pelo aumento da salivação, que pode obstruir as vias aéreas superiores ou levar à oclusão do tubo endotraqueal (Haskins *et al*, 1985; Grove & Ramsay, 2000). A deglutição e a tosse são reflexos que se mantêm relativamente intactos depois da administração de cetamina mas pode ocorrer aspiração silenciosa pela descoordenação dos reflexos laríngeos. A preservação dos reflexos faríngeos e laríngeo conduz a um aumento do laringospasmo e ao surgimento de tosse secundária às secreções ou à manipulação da orofaringe, pelo que a cetamina não é um bom fármaco para manutenção anestésica em endoscopia ou cirurgia orofaríngea (Kastner, 2007).

A cetamina tem propriedades broncodilatadoras e diminui a resistência das vias aéreas, pelo que é considerado um bom agente indutor para animais asmáticos ou com doenças obstrutivas das vias aéreas, como doença pulmonar obstrutiva crónica (Aroni *et al*, 2009).

Os efeitos estimuladores da administração de cetamina a nível do SNC - aumento do fluxo sanguíneo, do metabolismo da glucose e da necessidade de oxigénio - aumentam o metabolismo cerebral. O aumento do fluxo é causado por vasodilatação e aumento da pressão sanguínea o que conduz a um aumento da pressão intracraniana (Waelbers *et al*, 2015). A capacidade de resposta cerebrovascular ao dióxido de carbono mantém-se intacta - a hipercapnia contribui para o aumento da pressão intracraniana – pelo que um controlo adequado da ventilação permite atenuar esse efeito. Por essa razão, a administração de cetamina deve ser evitada em animais com aumento da pressão intracraniana como, por exemplo, em caso de traumatismo ou tumores intracranianos. Existem estudos que evidenciam que a cetamina é anticonvulsiva e neuroprotetiva pelo que pode ser usada cuidadosamente em pacientes com doença neurológica que não tenham elevação da pressão intracraniana (Reder *et al*, 1980; Pfenninger & Himmelseher, 1997; Himmelseher & Durieux, 2005). Aliás, baixas doses de cetamina têm efeito anticonvulsivo através do antagonismo dos recetores NMDA (Velisek *et al*, 1990; Serrano *et al*, 2006). Conquanto, foram reportados ataques epiléticos em cães associado à administração de cetamina, pelo que alguns anestesiólogistas não recomendam a sua administração em pacientes com epilepsia ou em procedimentos que podem induzir ataques epiléticos, como a mielografia (Adami *et al*, 2013; Thurmon *et al*, 1996; Kayama *et al*, 1982).

Quando se administra cetamina como agente anestésico pode não ocorrer estrabismo ocular ou não ocorrer desvio do globo ocular, predispondo para secagem da córnea e dificultando a avaliação da profundidade anestésica (Posner & Burns, 2009). A cetamina também aumenta

a pressão intraocular e por tanto não é recomendada em cirurgias intraoculares ou em lesões com abertura do globo ocular (Hofmeister *et al*, 2006).

A nível muscular os agentes dissociativos providenciam pouco relaxamento muscular e podem causar rigidez muscular, mioclonias e/ou movimentos descoordenados (Kastner, 2007). Quando se usa unicamente cetamina mantem-se o tónus muscular das vias aéreas superiores e os seus reflexos. O relaxamento muscular é geralmente providenciado pela coadministração de sedativos ou tranquilizantes, como as benzodiazepinas ou os agonistas adrenérgicos alfa-2, pelo que o reflexo laríngeo encontra-se diminuído ou ausente (Clutton *et al*, 2007).

A recuperação anestésica após administração de cetamina em doses anestésicas pode ser associada a hiperexcitabilidade, sendo que ocorre mais frequentemente em gatos. Os animais ficam hipersensíveis ao som, luz e manuseamento, pelo que a recuperação deve realizar-se num lugar silencioso, aquecido e escuro (Balmer *et al*, 2009). A administração de cetamina em combinação com um sedativo ou um tranquilizante permite diminuir o aumento de tónus muscular, os movimentos involuntários e a alta incidência de excitação durante a recuperação anestésica (Lemke *et al*, 2007).

Os agentes dissociativos devem ser evitados em pacientes com doenças que provocam o aumento do tónus simpático, como no hipertiroidismo e no feocromocitoma, pois a sua administração pode aumentar os níveis de norepinefrina e exacerbar os efeitos secundários destas doenças (Kastner, 2007).

Quando se utiliza cetamina como agente anestésico para cesarianas é de ter em atenção que este fármaco atravessa rapidamente a placenta e reduz os reflexos neurológicos dos cachorros recém-nascidos (Luna *et al*, 2004).

2.1.4.Efeitos analgésicos

As ações antinociceptivas da cetamina são mediadas por via da inibição dos recetores NMDA, mas também pela ativação das vias inibitórias descendentes serotoninérgica e noradrenérgica, e pela interação com os recetores opióides (Hirota & Lambert, 2011; Dugdale, 2010; Bianchi, 2010). Os agentes dissociativos parecem ser mais eficazes na analgesia pós-operatória de cirurgias do sistema tegumentário e musculoesquelético (Olivar & Laird, 1999).

O uso de cetamina como anestésico geral é limitado devido aos efeitos psicomiméticos adversos, principalmente em Humanos (Anetta *et al*, 2005). Contudo, os efeitos indesejáveis estão diretamente relacionados com doses elevadas sendo que a administração de cetamina em doses subanestésicas (inferior a 2mg/kg intramuscular, inferior a 1mg/kg endovenoso ou

epidural e $\leq 20\mu\text{g/kg}$ para administração endovenosa contínua) não proporciona efeitos secundários da mesma magnitude (Oliveira, 2004). De fato, após administração de uma baixa dose de cetamina não surge depressão respiratória, as alterações na frequência cardíaca e pressão arterial são mínimas e normalmente não se verificam efeitos psicomiméticos ou sedação (Schmidt *et al*, 1999). Apesar de não existirem dados disponíveis para cães sobre qual é a concentração plasmática eficaz para obter efeito analgésico, em Medicina Humana sabe-se que as concentrações plasmáticas analgésicas são dez vezes menores que as suas concentrações plasmáticas hipnóticas (Bergadano *et al*, 2009; Clements *et al*, 1982; Grant *et al*, 1981). A cetamina em baixas doses pode ser utilizada com segurança, isoladamente ou combinada com opióides, desde que acompanhada com uma adequada monitorização (Schmidt *et al*, 1999).

O efeito da cetamina a nível dos recetores NMDA conduziu à sua utilização como agente preventivo da sensibilização central (Singh *et al*, 2013). Tal como foi descrito anteriormente, uma lesão tecidular contínua promove a estimulação nociceptiva das fibras C, o que vai ativar os recetores NMDA no SNC. Esta ativação decresce o limiar de estimulação para o glutamato resultando num aumento da resposta aos estímulos. O antagonismo a nível NMDA é eficaz no tratamento da dor crónica associada à sensibilização central (efeito *wind-up*), dor neuropática e outros tipos de dor inflamatória (Oliveira *et al*, 2004).

A administração de cetamina em doses subanestésicas via infusão contínua combinada com outros fármacos analgésicos, como os opióides, tem ganho popularidade tanto no Homem como nos animais, de forma de prevenir ou minimizar a dor pós-operatória e diminuir a necessidade de fármacos analgésicos no pós-operatório (Hirota & Lambert, 2011; Wagner *et al*, 2002).

A cetamina tem a capacidade de se ligar aos recetores opiáceos *mu*, *delta* e *kappa* sendo que a afinidade da cetamina S(+) é duas a três vezes maior que a afinidade do isómero R(-), o que justifica a maior potência analgésica da cetamina S(+) (Mion & Villevieille, 2012). No entanto, esta interação não é totalmente responsável pelos efeitos analgésicos pois estudos reportam que este efeito não é antagonizado pela administração de naloxona (Hustveit *et al*, 1995; Sleigh *et al*, 2014). Os efeitos psicomiméticos secundários da cetamina podem estar relacionados pela sua interação com o recetor opiáceo *kappa* pois os agonistas destes recetores produzem efeitos semelhantes (Kohrs & Durieux, 1998). Alguns estudos realizados sugerem que a cetamina em doses subanestésicas potenciam a analgesia por opióides (Campos, Santos & Rao, 2006). No entanto, verificou-se que em doses altas ou anestésicas a cetamina pode exercer antagonismo nos recetores opiáceos *mu* e *kappa*, à semelhança da

naloxona, pelo que a administração de doses anestésicas não é recomendada como terapêutica analgésica adjuvante por opióides (Hirota *et al*, 1999; Hirota & Lambert, 2011). Nos últimos anos o fenómeno de tolerância aguda e crónica a opióides tem surgido frequentemente, resultando em hiperalgesia induzida por opióides. Este fenómeno resulta uma exposição longa e/ou de uma alta dose de opióides que culmina numa redução do limiar de dor. Após a ativação dos recetores opióides pode iniciar-se uma cascata de eventos que culminam na subregulação e na atenuação da sua resposta. A tolerância aos opióides e a hiperalgesia induzida por opióides parecem ter mecanismos celulares em comum, parcialmente mediados através da ativação do sistema glutaminérgico central (Lee *et al*, 2011). Um dos aspetos mais estudados nos últimos 10 anos é que antagonismo a nível dos recetores NMDA permite que a cetamina exerça uma ação preventiva sobre este fenómeno (Patierno *et al*, 2009; Mion & Villevieille, 2012; Miyamoto *et al*, 2000).

Existem poucos ensaios clínicos sobre os efeitos analgésicos da cetamina em cães. Um dos primeiros trabalhos realizado por Slingsby e Waterman-pearson (2000) reportou que a administração de uma dose subanestésica de cetamina (2,5 mg/kg, IM) é eficaz no controlo da dor pós-operatória em cadelas submetidas a ovariectomia, e que a administração de cetamina de forma preventiva foi eficaz no controlo da dor por um período mais prolongado do que a administração de cetamina no fim da cirurgia. De fato, a dose analgésica que é sugerida segundo Pawson & Forsyth (2008) para administração em cães é de 0,1-1 mg/kg na via endovenosa e de 1-2,5 mg/kg na via intramuscular.

Contudo, os efeitos analgésicos da cetamina têm sido mais estudados quando administrada via infusão contínua, como modo de prevenção e minimização da dor pós-operatória (Bianchi, 2010). Em canídeos, a administração em infusão contínua de cetamina a 10 µg/kg/minuto no período perioperatório reduz as necessidades de isoflurano (Muir *et al*, 2003; Kerr, 2007). Outro estudo indica que, para amputação do membro anterior em cães, a cetamina em combinação com opióides providencia uma analgesia pós-operatória adequada e sem efeitos adversos, quando administrada numa dose inicial de 0,5 mg/kg (IV) seguida de uma infusão contínua de 10 µg/kg/minuto intraoperatoriamente, e de 2 µg/kg/minuto até às 18 horas pós-operatórias (Wagner *et al*, 2002)

Num protocolo de infusão contínua a dose recomendada para cães é de uma administração inicial de 0,25-0,5 mg/kg (IV) à qual se segue a administração a 0,01-0,02 mg/kg/minuto, sendo a dose baseada na resposta do paciente (Hellyer *et al*, 2007). A sua utilização como agente analgésico único no tratamento da dor pós-operatória é ainda controverso pelo que se recomenda a sua associação com outros analgésicos (Schmidt *et al*, 1999; Bergadano *et al*,

2009). Alguns dos possíveis efeitos secundários incluem disforia, aumento da pressão arterial e/ou arritmias ventriculares (Kerr, 2007). Porém, é importante distinguir dos efeitos secundários - *panting*, náusea, vômito e vocalização – que aparecem pela administração opiáceos (Mathews *et al*, 2014).

A cetamina é um bom adjuvante da analgesia local pois potencia o efeito dos anestésicos locais (Rame *et al*, 2014; Warnke *et al*, 1997; Orser *et al*, 1997), de fato a cetamina tem a capacidade de duplicar a duração analgésica da bupivacaína quando infiltrada a nível subcutâneo (Tverskoy *et al*, 1996). Em cães, a administração subaracnoide de cetamina (1-2 mg/kg) ao nível da segunda vértebra lombar produz uma analgesia adequada dos membros posteriores (Baha *et al*, 1991; Iida *et al*, 1997). A administração preventiva de cetamina (2 mg/kg) pela via epidural providencia uma melhor analgesia que a mesma administração após o estímulo nocivo (Hamilton *et al*, 2003; Rao *et al*, 1999). Outro estudo demonstrou que a administração preventiva de cetamina reduz a hiperalgesia pós-incisional em cães sem provocar alterações comportamentais, mas o seu efeito analgésico foi inferior ao da morfina, pelo que a administração epidural de cetamina, como único tratamento e na dose de 0,2 mg/kg, não deve ser utilizado como primeira escolha para alívio da dor pós-operatória (Valadão *et al*, 2002).

2.1.5. Combinação de cetamina com outros fármacos anestésicos

A administração de cetamina com outros agentes permite aumentar a duração do seu efeito, principalmente pelos efeitos a nível circulatório induzidos pelos co-agentes administrados, uma vez que a maioria dos agentes sedativos produz alterações circulatórias hipodinâmicas que reduzem a sua absorção pelos tecidos, aumentam o tempo de distribuição e diminuem o fluxo sanguíneo a nível hepático reduzindo a taxa de metabolismo (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). Além disso, administração de cetamina com outros agentes permite reduzir as reações psicomiméticas adversas (Hirota *et al*, 2011)

2.1.5.1. Acepromazina

A acepromazina é um fármaco da família das fenotiazinas que produz sedação e depressão do SNC, sem analgesia. Um dos seus efeitos secundários é a diminuição da pressão arterial através de depressão do miocárdio e vasodilatação periférica, principalmente em animais debilitados, sendo que a administração concomitante de cetamina permite contrariar esse efeito (Lee, 2006). A cetamina frequentemente é utilizada em combinação com acepromazina que contribuiu com o seu efeito de relaxante muscular (Ingwersen *et al*, 1988). A administração intramuscular de acepromazina na dose de 0.02-0.1 mg/kg combinada com

cetamina na dose de 10 a 20 mg/kg produz um estado semelhante ao de anestesia geral (Lee, 2006).

2.1.5.2. Medetomidina

A administração de uma dose baixa de cetamina é uma estratégia alternativa para lidar com as baixas frequências cardíacas que ocorrem após a administração de medetomidina. Quando a bradicardia é provocada pela redução do tônus simpático a nível central, a administração endovenosa lenta de uma baixa dose de cetamina (0,1-0,2 mg/kg) pode ser eficaz no aumento da frequência cardíaca. É importante excluir previamente outros fatores predisponentes para a bradicardia. De fato, a cetamina também pode ser usada como uma abordagem de segunda linha em cães em que a administração de atropina foi ineficaz, sendo importante esperar tempo suficiente para o organismo responder a atropina (3-4 minutos) antes de se administrar cetamina (Murrell, 2007).

A combinação de cetamina com medetomidina, dependendo da dose, providencia uma sedação forte ou uma anestesia para procedimentos curtos e invasivos. A medetomidina previne a excitação a nível do SNC induzida pela cetamina (Murrell, 2007). A combinação em baixa dose induz uma sedação profunda adequada para facilitar procedimentos radiográficos, como os testes de displasia da anca, ou pode ser utilizada como medicação pré-anestésica para induzir sedação e facilitar a cateterização, reduzindo o *stress* e facilitando a indução endovenosa para intubação endotraqueal. As combinações com doses mais altas induzem um plano anestésico adequado para castrações, ovariectomias ou outros procedimentos cirúrgicos de tecidos moles. A duração da anestesia é de 20-25 minutos após uma única administração intramuscular. A dose recomendada para administração endovenosa em cães é de 10–20 µg/kg de medetomidina com 1–2mg/kg de cetamina, ou de 30–40 µg/kg e 3–4 mg/kg, respetivamente, para administração intramuscular (Ko *et al*, 2013). Ao adicionar um opióide, tal como a buprenorfina, as doses de cetamina e medetomidina podem ser reduzidas sendo que providencia uma adequada analgesia, sedação e relaxamento muscular (Lee, 2006).

A seguir a um procedimento cirúrgico curto, quando são administradas doses altas de cetamina (>3-4 mg/kg), é importante esperar 40-60 minutos antes de reverter os efeitos da medetomidina com atipemazole, caso contrário durante a recuperação podem surgir os seus efeitos excitatórios (Murrell, 2007), caracterizados pelos sinais dissociativos típicos incluindo sialorreia, tremores da cabeça, flacidez da língua, vocalização, rigidez muscular e por vezes ataques epiléticos (Ko *et al*, 2013).

2.1.5.3. Benzodiazepinas

A combinação de cetamina com uma benzodiazepina é um protocolo útil para sedação, visto que as benzodiazepinas previnem a excitação do SNC induzida pela cetamina. Esta combinação permite induzir anestesia se forem administradas doses altas de cetamina. A combinação é estável a nível cardiovascular e produz menos depressão cardiovascular que as combinações anteriores (Lee, 2006). Apesar de não existir uma técnica ideal para indução anestésica que providencie analgesia e preserve a respiração, a combinação da cetamina com o diazepam é preferível ao tiopental, propofol ou alfaxalona em pacientes com doença respiratória (Clutton *et al*, 2007). Assim sendo, a administração de cetamina em combinação com uma benzodiazepina pode ser uma boa opção para pacientes em que a administração de acepromazina ou medetomidina não é recomendada, tendo que se ter especial cuidado em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, pois os efeitos cronotrópicos positivos da cetamina podem resultar numa perfusão inadequada do miocárdio na presença de um miocárdio hipertrofiado. É difícil prevenir alterações comportamentais na recuperação associadas a este protocolo, sendo que frequentemente os pacientes apresentam desorientação nas primeiras horas do período de recuperação (Murrell, 2007).

2.2. Outros fármacos utilizados em Analgesia Preventiva

Para maximizar a terapêutica analgésica, é importante aliar o conceito da analgesia preventiva com a utilização de uma terapia analgésica multimodal, que envolve a combinação de fármacos e técnicas que promovem efeito sinérgico, permitindo a utilização de baixas doses e diminuindo os efeitos secundários dos mesmos (Castro, 2011).

2.2.1. Opióides

Os opióides são analgésicos potentes para tratamento da dor aguda e, em algumas circunstâncias, dor crónica, se bem que alguns estudos demonstraram que os opióides também podem prevenir, induzir e talvez reverter algumas formas de sensibilização central (Sandkuhler & Ruscheweyh, 2005). Existem evidências de que a ativação dos recetores opiáceos *delta* protege os neurónios corticais do efeito excitatório do glutamato (Zhang *et al*, 2000). No entanto, também surgiram evidências de que a administração crónica de opióides resulta na apoptose de neurónios espinhais que sintetizam o neurotransmissor inibitório (GABA) induzindo tolerância ao seu efeito analgésico (Mao *et al*, 2002).

A potencialização de longo termo (LTP) é um tipo de sensibilização a nível espinhal no qual ocorre o aumento de respostas pós-sinápticas durante horas, dias ou semanas após uma

sequência de estímulos nociceptivos breves e de alta frequência, tendo como base a memória celular (Terman *et al*, 2001). A administração sistêmica de baixas doses de agonistas dos recetores *mu* previne a potencialização espinhal de longo termo (Benrath *et al*, 2004; Terman *et al*, 2001; Sandkuhler & Ruscheweyh, 2005). Em geral os agonistas *mu* produzem a analgesia mais profunda e são recomendados para alívio da dor moderada a severa (Kerr, 2007). A metadona é um agonista dos recetores *mu* com propriedades farmacológicas qualitativamente semelhantes às da morfina mas, ao contrário desta, também tem afinidade para os recetores NMDA o que faz com que tenha um efeito potencial na redução da sensibilização central, além de que interfere com a recaptação de serotonina e noradrenalina contribuindo para um efeito anti-nociceptivo (White *et al*, 2014).

É importante ter noção de que os benefícios da analgesia preventiva com opióides podem reduzir-se quando o influxo nociceptivo é contínuo. Neste caso, os efeitos preventivos podem ser mascarados pela hiperalgesia induzida por opióides (Sandkuhler & Ruscheweyh, 2005).

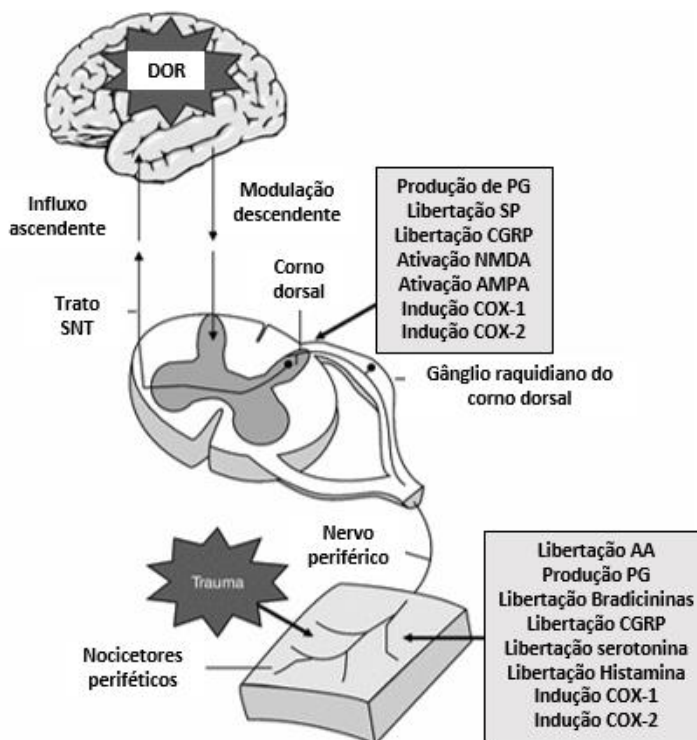
2.2.2. Anti inflamatórios não esteroides

A inflamação é um componente chave para indução de sensibilização central e periférica, podendo conduzir ao fenómeno de *wind-up*. É essencial controlar a analgesia de forma precoce e agressiva para prevenir possíveis síndromes de dor crónica (Allweiler *et al*, 2013). Os AINES atuam de forma sinérgica quando administrados com opióides e têm um efeito poupador de opióides (Miranda *et al*, 2008).

Os AINES diminuem a produção de prostaglandinas a nível periférico e central o que, além de reduzir a inflamação que acompanha a lesão dos tecidos, atenua a resposta dos componentes do sistema nervoso central e periférico. A redução da resposta à dor pode reduzir a sensibilização central e periférica pelos estímulos nocivos, e pode reduzir a experiência da dor por subsequentes a estímulos nocivos. Estas propriedades fazem aparentemente dos AINES fármacos ideais para utilização em analgesia preventiva (Camargo, 2008; Gramke *et al*, 2006).

Os AINES não agem somente na inibição dos mediadores inflamatórios mas também através de uma variedade de outros mecanismos periféricos e centrais (Figura 11). Por exemplo, alguns AINES também inibem a via da lipoxigenase, que pode por si só produzir substâncias algogénicas. Os mecanismos de ação centrais agem simultaneamente aos mecanismos periféricos, sendo que os AINES provocam uma interferência na formação de prostaglandinas no SNC (Camargo, 2008)

Figura 11 - Representação esquemática dos principais mediadores e recetores associados ao papel das prostaglandinas na sensibilização central e periférica (Adaptado de: Ochroch, Mardini & Gottschalk, 2004).



PG – Prostaglandinas, SP-Substância P, CGRP-Péptido relacionado com o gene da calcitonina, NMDA- N-metil D-Aspartato, AMPA- Alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico, COX- Ciclooxygenases, AA- Aminoácidos.

Num estudo conduzido por Caulkett *et al* (2006), no qual foram comparados meloxicam e butorfanol administrados de forma preventiva, a administração de meloxicam resultou num menor grau de dor, comparado ao butorfanol, em ovariectomias de rotina. Outro estudo realizado por Steagall *et al.* (2007) relata que tanto o carprofeno como a buprenorfina, administrados no período pré-operatório, promovem analgesia pós-operatória em gatas submetidas à OVH, mas a associação dos fármacos promove uma analgesia mais eficaz do que quando administrados individualmente. As evidências relatam que o carprofeno apresenta um melhor efeito analgésico quando administrado de forma preventiva em ovariectomias (Lascelles *et al*, 1998). Segundo os *guidelines* para a utilização segura e efetiva de AINES em cães, publicados em 2005, a administração pré-cirúrgica de AINES maximiza a sua eficácia, reduz as necessidades analgésicas totais, facilita o manejo do paciente e reduz a morbidade e mortalidade pós-cirúrgicas (Lascelles, McFarland & Swann, 2005).

2.2.3. Anestésicos locais

As terapêuticas clínicas que utilizam anestésicos locais podem ser divididas de acordo com a via de sua administração: epidural ou subaracnóidea, bloqueio de nervos periféricos ou infiltrações locais (Garcia, Issy & Sakata, 2001). Os anestésicos locais são administrados rotineiramente a nível local para bloquear a condução do nervo e prevenir estímulos nociceptivos (Dermont *et al*, 2001). A administração preventiva pela via epidural de bupivacaína, com ou sem morfina, reduz as necessidades anestésicas e produz uma analgesia pós-operatória mais prolongada quando comparado com a administração sistêmica de oximorfona e cetoprofeno (Troncy *et al*, 2002). Os anestésicos locais, quando administrados em infusão contínua, também inibem o processo modulatório da nocicepção. Num ensaio clínico a administração endovenosa de lidocaína demonstrou providenciar analgesia para dor neuropática, e reduziu a concentração alveolar mínima de anestésicos inalatórios (Valverde *et al*, 2004). Um estudo realizado em cadelas submetidas a OVH reporta que a administração de lidocaína intraoperatória na forma de infusão contínua providencia analgesia pós-operatória (Tsai *et al*, 2013). Muitos autores também reportam o uso de lidocaína em IC em cães, como forma de controlar a dor refrataria a outros analgésicos tradicionais (Smith *et al*, 2004). A dose recomendada para cães é de 1-4 mg/kg IV seguido de 1-3 mg/kg/h. Os efeitos secundários observáveis são náusea e vômito quando se administra uma dose superior a 4,5 mg/kg/h (Kerr, 2007).

2.2.4. Agonistas adrenérgicos alfa-2

A administração pré-cirúrgica de medetomidina otimiza a analgesia pós-operatória, porque atua na percepção dolorosa e na modulação do sinal nervoso a nível da espinhal medula (Dermont *et al*, 2001). As propriedades analgésicas da medetomidina são inicialmente mediadas pelos recetores adrenérgicos alfa-2 localizados na raiz dorsal da medula espinhal. Estes recetores modulam a libertação de neurotransmissores responsáveis pela transmissão dos sinais nociceptivos aos centros superiores (Kerr, 2007).

O *stress* perioperatório pode ser suscitado pela atividade aferente nociceptiva induzida pela lesão e manipulação de tecidos, mesmo em pacientes sob anestesia adequada. Um ensaio clínico demonstrou que a medetomidina (15 µg/kg IM) administrada antes da cirurgia reduz de forma eficaz e segura a resposta ao *stress* induzida por cirurgia em cadelas submetidas a OVH (Benson *et al*, 2000). Pode-se administrar medetomidina em cães com dor refratária a outros analgésicos desde que os seus efeitos sedativos e cardiopulmonares não sejam clinicamente significativos. A dose recomendada é de 1-5 µg/kg IV/IM ou, em infusão contínua, de 1-5 µg/kg/h (Kerr, 2007).

Parte III: Desenvolvimento experimental

1. Objetivos

Este estudo tem como objetivos:

1 - Avaliar se administração de cetamina, como analgésico preventivo, concede analgesia intraoperatória em cirurgias ortopédicas.

2 - Avaliar se administração de cetamina, como analgésico preventivo, favorece a analgesia pós-cirúrgica, contribuindo para um rápido retorno à função.

2. Material e métodos

2.1. Amostra

O presente estudo foi efetuado numa amostra total de 18 cães submetidos a cirurgia ortopédica corretiva no centro de atendimento veterinário Vetoelras – Hospital Veterinário Central da linha de Cascais, entre Janeiro e Maio de 2016 (Anexo IV). Considerou-se como único critério de inclusão que a cirurgia ortopédica realizada envolvesse uma artrotomia e uma osteotomia no mesmo membro. Foram excluídos do estudo todos os cães cuja avaliação do risco anestésico segundo a escala da *American Society of Anesthesiology* (ASA) fosse pontuada acima de II (Tabela 2).

Tabela 2 - Sistema de classificação do risco anestésico pela *American Society of Anesthesiology* (Adaptado de: Murrell, 2007)

Classificação	Condições do paciente
I	Saudável
II	Saudável, como doença leve ou localizada sem limitações funcionais
III	Doença sistémica moderada que limita a função
IV	Doença sistémica grave com risco de vida
V	Moribundos, sem expectativa de vida por mais de 24 horas com ou sem cirurgia.
E	Paciente que requer cirurgia de urgência

2.2. Desenho experimental

O desenho foi em ensaio clínico duplo-cego para a investigadora. Para a execução do desenho experimental um segundo interveniente realizou a preparação da substância de modo aleatório e realizou a divisão dos animais por grupos. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizado pelo mesmo cirurgião, especializado em cirurgias ortopédicas e com mais de 15 anos de experiência.

2.3. Grupos e momentos

Foram constituídos os seguintes grupos de 6 animais respetivamente:

- Grupo 1 ou controlo – no qual se administrou NaCl 0,9%.
- Grupo experimental 2 – no qual se administrou 1 mg/kg de cetamina.
- Grupo experimental 3 – no qual se administrou 2 mg/kg de cetamina.

A respetiva substância foi administrada pela investigadora antes do estímulo cirúrgico pela via intramuscular nos músculos lombares ipsilaterais do membro afetado. O desenho experimental considerou a avaliação global dos pacientes em 3 tempos cirúrgicos: C1, C2, e C3 e em três tempos pós-cirúrgicos PC1, PC2 e PC3. Todos os animais foram avaliados após indução anestésica no momento em que se administrou a substância em estudo (C1), tendo-se realizado duas novas medições posteriores aquando a primeira incisão cirúrgica (C2) e no momento da artrotomia para exploração da articulação (C3).

Foram excluídos do estudo os momentos cirúrgicos subsequentes uma vez que foi necessário aplicar, em alguns casos, resgate analgésico em C3, inviabilizando os resultados seguintes. Porém a necessidade de resgate anestésico em C3 foi registada. A nível pós-cirúrgico foi efectuada uma avaliação imediatamente após recuperação anestésica (PC1), e posteriormente à 1h (PC2) e às 2 horas (PC3) depois da primeira avaliação. Os dados pré- e pós-cirúrgicos foram registados numa ficha desenhada para o efeito (Anexo II), de modo a facilitar e a sistematizar o procedimento, e os dados intra-cirúrgicos foram registados numa ficha anestésica disponível *online* pela *Association of Veterinary Anesthetists* (AVA) (Anexo III).

2.4. Protocolo anestésico e recolha de dados

2.4.1. Protocolo anestésico

O protocolo de sedação incluiu a administração de medetomidina endovenosa numa dose de 10 µg/kg em combinação com 0,5 mg/kg de metadona. No período de preparação cirúrgica do animal foi ainda administrada cefazolina (22 mg/kg) e carprofeno (4 mg/kg), pela via endovenosa.

A indução foi realizada com propofol numa dose aproximada de 1 mg/kg até à intubação. A manutenção anestésica foi realizada mediante anestésicos voláteis (isoflurano ou sevoflurano) entre 1 e 3 %, dependendo do plano anestésico do animal.

No período intra-cirúrgico, perante o diagnóstico de dor – aumento da frequência cardíaca, respiratória ou redução do plano anestésico, recorreu-se ao resgate analgésico mediante

administração de uma dose única de fentanilo (2 µg/kg). Foi ainda administrado a nível intra-articular entre 1-3 ml de Lidocaína a 2%, dependendo do volume da articulação envolvida, nos pacientes submetidos a osteotomia com nivelamento do *plateau* tibial.

Todos os animais receberam fluidoterapia em taxa de manutenção até ao momento da artrotomia.

2.4.2. Avaliação física pré-cirúrgica e pós-cirúrgica

Foi preenchida uma ficha de identificação para todos os animais incluídos no estudo onde consta o resenho (número de identificação, a espécie, raça, o peso, a idade, índice de condição corporal de 1 a 9), o historial médico, o tipo de intervenção cirúrgica e, o grupo de estudo a que pertence (Anexo I), sendo esta informação apenas adicionada pelo segundo interveniente do estudo. Na ficha desenhada para recolha de dados constam os parâmetros clínicos de avaliação pré e pós cirúrgicos – frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica e diastólica, temperatura corporal, tempo de reflexão capilar, estado de hidratação, coloração das mucosas, estado de consciência e avaliação do grau de dor segundo a versão curta da Escala de Dor Composta de Glasgow (Anexo III).

Antes do procedimento cirúrgico foi recolhida a anamnese, realizado exame físico de estado geral e análises sanguíneas (hemograma e parâmetros bioquímicos).

2.4.3. Monitorização intra-cirúrgica

Durante a cirurgia os animais foram monitorizados continuamente e os dados foram registados a cada 10 minutos na ficha anestésica. Os parâmetros monitorizados foram a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, saturação periférica da oxihemoglobina, ETCO₂ dos gases expirados, coloração das mucosas, tempo reflexão capilar, temperatura, concentração de anestésicos voláteis e plano anestésico.

2.4.4. Avaliação da dor pós-cirúrgica

A avaliação da dor no período pós-cirúrgico foi realizada através da versão curta da Escala de Dor Composta de Glasgow (EDCG), que inclui 30 opções descritivas incluídas em 6 categorias comportamentais: vocalização, atenção para a lesão, mobilidade, resposta ao toque, comportamento e postura/atividade. Em cada categoria, as descrições são classificadas numericamente de acordo com a severidade da dor associada, sendo que durante o estudo foi escolhida em que categoria se encaixava melhor o comportamento/condição do animal. A classificação máxima para as 6 categorias é 24 ou 20 nos casos em que a mobilidade não se pode classificar. A classificação total é útil como

indicador de requerimento analgésico sendo se recomenda intervenção analgésica caso a classificação final for igual ou acima de 6/24 ou 5/20 (Reid *et al*, 2007).

Os animais que manifestaram dor considerável neste período, avaliada tanto pela pontuação obtida segundo a EDCG (Anexo III) como pelos parâmetros fisiológicos, receberam metadona 0,3 mg/kg por via endovenosa.

2.5. Análise estatística

A base de dados foi construída através do programa Microsoft Excel (Microsoft® Office 365) sendo que para análise estatística foi utilizado o *software* IBM® SPSS® Statistics (IBM SPSS Statistics 22, 2013).

A análise estatística de parâmetros com apenas uma variável independente (por exemplo, a idade, BCS e duração anestésica) foi realizada mediante o teste ANOVA Uni-fatorial. Os parâmetros com medidas consecutivas (por exemplo, a frequência cardíaca) foram analisados estatisticamente pelo teste ANOVA Bi-Fatorial para medidas repetidas. Este teste permite analisar o impacto do fator grupo nos parâmetros avaliados sucessivamente, sendo que a hipótese nula afirma que não há diferenças entre média dos parâmetros analisados nos pacientes nas três condições experimentais. Para a realização deste teste é preciso que os dados respeitem alguns pressupostos, entre os quais uma distribuição normal. Foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para os parâmetros analisados sendo que todos tinham uma distribuição normal ou aproximadamente normal, e visto este ser um teste bastante robusto, as pequenas violações da normalidade que se observaram permitiram providenciar resultados na mesma válidos. Outro pressuposto é a esfericidade da amostra que foi testada através da Prova de Mauchly, sendo que foi possível continuar a análise estatística dos dados que falharam em cumprir este pressuposto (frequência respiratória) através do procedimento de Greenhouse-Geisser. Quando o efeito de determinado fator se mostrou significativo realizaram-se os testes emparelhados. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparação de parâmetros nominais nos quais se comparou o grupo controlo aos grupos experimentais. Para todo o estudo estatístico foi adotado um intervalo de confiança de 95%, ou seja, apenas valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No estudo apresentado, todos os pacientes da amostra ($n=18$) foram submetidos a cirurgia ortopédica corretiva tendo sido divididos em igual número em três grupos experimentais ($n=6$). A média de idades dos cães da amostra é de 3 anos ($\sigma=2,18$), não existindo diferenças com

significado estatístico entre os grupos relativamente a esta variável ($p=0,539$), dos quais dez (56%) são fêmeas e 8 (44%) são machos. O valor médio do índice de condição corporal foi de 5,33 ($\sigma=1,41$) sendo que também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos ($p=0,78$).

A Tabela 3 esquematiza as cirurgias ortopédicas realizadas em cada grupo, sendo que os animais foram introduzidos de forma aleatória nos grupos em estudo.

Tabela 3 – Procedimentos cirúrgicos realizados em cada grupo.

	TPLO	RCCF	TP	OPD	TOTAL
Grupo 1	3	2	1	X	6
Grupo 2	4	1	X	1	6
Grupo 3	5	X	1	X	6
TOTAL	12 (67%)	3 (17%)	2 (11%)	1 (6%)	18 (100 %)

TPLO- Osteotomia com nivelamento do *plateau* tibial, RCCF- Recessão da cabeça e colo do fêmur, TP-Trocleoplastia, OPD-Osteotomia Pélvica Dupla

3.2. Caracterização temporal dos procedimentos cirúrgicos

3.2.1. Duração da cirurgia

O tempo médio decorrido entre a sedação e a indução anestésica foi de 23,50 min ($\sigma=10,3$), sendo que a cetamina se administrou em média 18,55 min ($\sigma=8,63$) depois da indução. O tempo médio desde a sedação até ao fim da anestesia foi de 163,39 minutos ($\sigma=32,56$), sendo que a total a duração média do tempo anestésico foi de 139,89 min ($\sigma=33,711$).

Nos 12 pacientes que foram submetidos a TPLO realizou-se a artrotomia com incidência craniomedial na articulação do joelho antes de se realizar a técnica cirúrgica, sendo que a lidocaína a nível intra-articular foi administrada em média cerca de 13,75 minutos ($\sigma=5,21$) após incidência da articulação.

3.2.2. Tempo dos momentos cirúrgicos

A duração média desde a administração da cetamina (C1) até à primeira incisão cirúrgica (C2) foi de 20,78 minutos ($\sigma=0,75$) e de 28,44 minutos ($\sigma=5,79$) até a artrotomia (C3), sendo que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos ($p=0,75$).

3.3. Caracterização dos parâmetros avaliados

3.3.1. Frequência cardíaca

O estudo descritivo dos valores de frequência cardíaca registados é exibido na Tabela 4 e a representação gráfica das médias aritméticas da frequência cardíaca de cada grupo, agrupadas por tempo cirúrgico, encontra-se assinalada como Gráfico 1. Ao analisar as

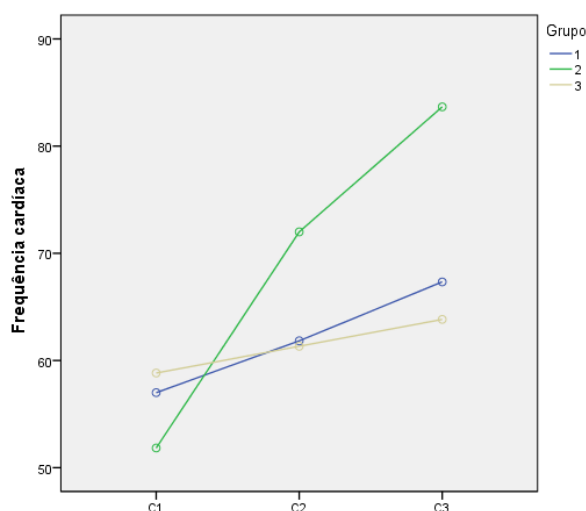
medidas descritivas da frequência cardíaca pode-se observar que os três grupos apresentam valores médios crescentes ao longo dos três tempos cirúrgicos. O grupo 2 apresenta a maior dispersão dos valores médios da frequência cardíaca ([51,83 – 83,57] bpm) ao longo dos três períodos cirúrgicos analisados, ao qual se segue o grupo 1 ([57,00 – 67,33] bpm) e o grupo 3 ([58,83 – 63,83] bpm).

Tabela 4 - Estatística descritiva dos valores de frequência cardíaca por cada tempo cirúrgico.

	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.
C1	1	57,00	15,01	2	51,83	5,6	3	58,83	21,17
C2	1	61,83	13,79	2	72,00	15,93	3	61,33	15,82
C3	1	67,33	11,16	2	83,67	22,26	3	63,83	8,93

D.P.=Desvio Padrão

Gráfico 1 - Representação gráfica das médias aritméticas da frequência cardíaca de cada grupo por tempo cirúrgico.



Os resultados do teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas (Tabela 5) indica que os valores médios da frequência cardíaca dos três grupos não diferem de forma estatisticamente significativa ($p=0,349$ e $p=0,928$), no entanto existe um efeito significativo do tempo no valor da frequência cardíaca média nos grupos 1 e 2 ($p=0,000$), sendo que resultado do teste estatístico de comparação emparelhada (Tabela 6) revela que a frequência cardíaca nos tempos C2 e C3 diferem significativamente do valor médio de frequência cardíaca em C1. Esta variação tem, aparentemente, um maior contributo do grupo 2 visto que se destaca ao analisar o Gráfico 1. Este fato é constatado ao verificar que o efeito do tempo na frequência cardíaca média dos grupos 1 e 3 não é estatisticamente significativa ($p=0,059$). Em resumo, a variação dos valores médios de frequência cardíaca observados entre estes dois grupos são semelhantes ao longo dos três períodos cirúrgicos.

Tabela 5 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de frequência cardíaca.

Teste	Efeito	GL	SQ	QM	F	Valor P
Controlo vs Grupo 2	Grupo	1	455,11	455,11	,963	,349
	Tempo	2	2697,72	1348,86	14,35	0,000*
	Interação	2	735,38	367,69	3,91	0,037
Controlo vs Grupo 3	Grupo	1	4,69	4,69	0,01	,928
	Tempo	2	352,89	176,44	3,27	,059
	Interação	2	42,89	21,44	,30	0,677

*P<0,05. GL-Graus de liberdade, SQ-Soma dos quadrados, QM-quadrado médio, F-estatística F

Tabela 6 - Teste de comparações emparelhadas para a frequência cardíaca do grupo controlo e grupo 2.

Tempo (i)	Tempo (j)	Diferença entre as médias (i-j)	Desvio padrão	Valor P
C1	C2	-12,50*	3,45	,005*
	C3	-21,08*	4,41	,001*
C2	C1	12,50*	3,45	,005*
	C3	-8,58	3,96	,055
C3	C1	21,08*	4,41	,001*
	C2	8,583	3,957	,055

*P<0,05

3.3.2.Frequência respiratória

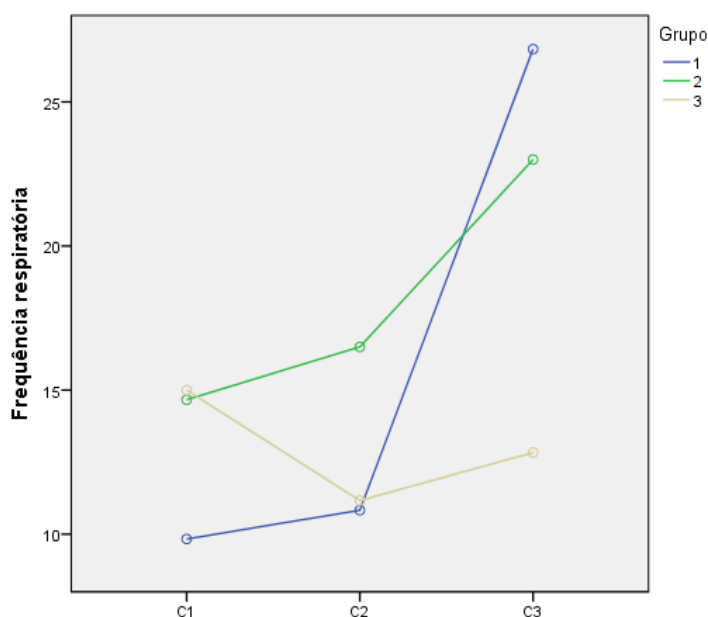
Na Tabela 7 são apresentados os resultados descritivos da frequência respiratória de cada grupo. No Gráfico 2 podemos observar que os valores médios da frequência respiratória são crescentes tanto no grupo controlo como no grupo 2, sendo que em ambos os movimentos respiratórios médios por minuto aumentam para valores acima de 20 no momento da incidência à articulação (26,83 rpm e 23 rpm, respetivamente). Por outro lado, os valores médios de frequência respiratória do grupo 3 têm tendência a decrescer desde a administração de cetamina (15 rpm, $\sigma=5,90$) até ao momento da incisão cirúrgica da pele (11,17 rpm, $\sigma=5,53$), mantendo-se estáveis no momento da incidência à articulação (12,83 rpm, $\sigma=6,27$).

Tabela 7 - Estatística descritiva dos valores de frequência respiratória por tempo cirúrgico.

	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.
C1	1	9,83	2,40	2	14,67	2,16	3	15,00	5,90
C2	1	10,83	4,66	2	16,50	4,76	3	11,17	5,53
C3	1	26,83	18,36	2	23,00	9,42	3	12,83	6,27

D.P.=Desvio padrão.

Gráfico 2 - Representação gráfica das médias aritméticas da frequência respiratória de cada grupo por tempo cirúrgico.



Na Tabela 8 são apresentados os resultados do teste estatístico ANOVA para medidas repetidas. Os resultados indicam que a diferença dos valores médios de frequência respiratória entre o grupo controlo e os grupos experimentais 2 e 3 não é estatisticamente significativa ($p=0,5$ e $p=0,411$, respetivamente). No entanto, existe uma diferença significativa da intensidade da variação dos valores médios da frequência respiratória ao longo do tempo no grupo controlo e no grupo 2 ($p=0,016$), ou seja, este resultado indica que o aumento dos valores médios da frequência respiratória por cada tempo é significativo. De fato, ao analisar o teste para comparações emparelhadas (Tabela 9) verifica-se que, para estes grupos, o valor médio de frequência respiratória em C3 difere significativamente do valor em C1 e C2.

Existe uma interação significativa entre o efeito do grupo e do tempo ($p=0,049$) nos resultados do teste que compara o grupo 1 e o grupo 3. Esta interação indica que, entre estes dois grupos, as frequências respiratórias alteram-se ao longo do tempo nas diferentes direções, tal como se pode observar no gráfico anterior.

Tabela 8 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de frequência respiratória.

Teste	Efeito	GL	SQ	QM	F	Valor P
Controlo vs Grupo 2	Grupo	1	44,44	44,44	0,49	0,500
	Tempo	1,1	1156,06	1053,23	7,73	0,016*
	Interação	1,1	166,06	151,28	1,11	0,322
Controlo vs Grupo 3	Grupo	1	72,25	72,25	0,74	0,411
	Tempo	1,29	540,17	418,95	3,96	0,060
	Interação	1,29	596,17	462,39	4,37	0,049*

* $P<0,05$. GL-Graus de liberdade, SQ-Soma dos quadrados, QM-quadrado médio, F-estatística F

Tabela 9 - Teste de comparações emparelhadas para a frequência respiratória do grupo controle e grupo 2.

Tempo (i)	Tempo (j)	Diferença entre as médias (i-j)	Desvio padrão	Valor P
C1	C2	-1,42	1,12	,235
	C3	-12,67	4,10	,011*
C2	C1	1,42	1,12	,235
	C3	-11,25	4,4	,028*
C3	C1	12,67	4,10	,011*
	C2	11,25	4,4	,028*

*P<0,05

3.3.3. Pressão arterial sistólica, diastólica e média.

A estatística descritiva da amostra no que remete para a pressão arterial sistólica e diastólica encontrasse representada na Tabela 10. O grupo controle foi o que obteve o menor valor médio de pressão sistólica e diastólica no momento C2 (97 mmHg, $\sigma=12,80$ e 51mmHg, $\sigma=16,769$) e no momento C3 (51 mmHg, $\sigma=16,77$ e 71mmHg, $\sigma=20,85$). Os valores médios mínimos de pressão sistólica também foram registados no grupo controle, sendo de 80 mmHg em C2 e de 70 mmHg em C3, indicando que estes pacientes se encontravam hipotensos (PAS < 80 mmHg) (Faunt *et al*, 2010). Nenhum dos pacientes do grupo 2 e do grupo 3 obtiveram PAS inferiores ou iguais a 80 mmHg.

O maior valor médio de PAS registou-se no grupo 3 em C3 (122,33 mmHg, $\sigma=18,39$). No entanto, é de salientar que os valores médios de PAS e PAD de cada grupo sofreram pouca variação entre C1 e C3. A análise estatística da variância será realizada com os valores de pressão arterial média obtidos.

Tabela 10 - Estatística descritiva da PAS e PAD em cada tempo cirúrgico dos três grupos.

	Grupo	Média (PAS)	D.P.	Min.	Máx.	Média (PAD)	D.P.	Min.	Máx.
C1	1	110,50	7,58	100	120	66,17	10,28	48	78
	2	99,50	9,65	90	113	60,67	5,99	49	65
	3	119,50	21,01	100	150	72,17	14,13	60	93
C2	1	97,00	12,80	80	110	51,00	16,77	30	70
	2	109,50	10,07	100	122	68,00	16,44	49	90
	3	114,17	15,05	100	140	68,17	8,59	58	82
C3	1	108,83	20,88	70	130	71,00	20,85	32	90
	2	121,67	20,33	94	150	78,83	18,41	55	100
	3	122,33	18,39	100	150	73,33	15,93	50	98

PAS-Pressão Arterial Sistólica, PAD – Pressão Arterial Diastólica, D.P.- Desvio Padrão, Min.-Mínimo, Máx.-Máximo

O Gráfico 3 representa os valores médios da pressão arterial média (PAM) dos três grupos ao longo do tempo. Na Tabela 11 estão indicados os valores médios e desvio padrão de PAM para cada grupo e podemos observar que o grupo controle e o grupo 2 têm uma maior variação ao longo do tempo ([80,94 - 66,27] mmHg e [93,11 - 73,61] mmHg, respetivamente) do que grupo 3, que se manteve mais estável ([83,50 - 89,67] mmHg).

Ao analisar os resultados obtidos pela estatística descritiva representados na Tabela 11, podemos observar que o valor mais baixo da PAM (66,27 mmHg, $\sigma=15,31$) regista-se no grupo controle, o que suporta a hipótese que alguns animais deste grupo se encontravam hipotensos no momento da primeira incisão cirúrgica. Nesse mesmo momento, em ambos grupos experimentais o valor médio de PAM foi acima de 80 mmHg (81,83 mmHg, $\sigma=12,32$ e 83,50 mmHg, $\sigma=10,35$, respetivamente).

Gráfico 3 - Representação gráfica das médias aritméticas da pressão arterial média de cada grupo por tempo cirúrgico.

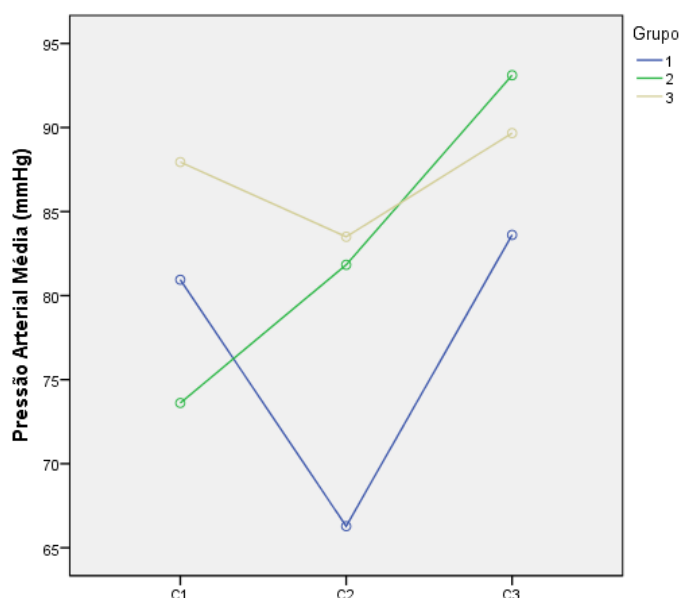


Tabela 11 - Estatística descritiva dos valores de pressão arterial média (mmHg) por cada tempo cirúrgico.

	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.
C1	1	80,94	5,30	2	73,61	4,55	3	87,94	16,16
C2	1	66,27	15,31	2	81,83	12,32	3	83,50	10,35
C3	1	83,61	20,52	2	93,11	18,80	3	89,67	16,16

D.P.=Desvio padrão.

Novamente empregou-se o teste ANOVA Bi-fatorial para análise estatística da significância das diferenças dos valores de pressão arterial média sendo que os seus resultados estão representados na Tabela 12. A diferença dos valores médios da PAM entre o grupo controle

e os grupos experimentais 2 e 3 não se revelou significativa ($p=0,373$ e $p=0,177$, respetivamente). Contudo, o efeito do tempo sobre o valor médio de PAM é significativo nos testes que comparam o grupo controlo com os grupos 2 e 3 ($p=0,012$ e $p=0,030$, respetivamente).

Tabela 12 - Teste ANOVA Bi-fatorial para medidas repetidas de pressão arterial média.

Teste	Efeito	GL	SQ	QM	F	Valor P
Controlo vs Grupo 2	Grupo	1	312,11	312,11	,87	0,373
	Tempo	2	1347,6	673,8	5,52	0,012*
	Interação	2	840,72	420,36	3,44	0,052
Controlo vs Grupo 3	Grupo	1	913,38	913,38	2,10	,178
	Tempo	2	932,02	466,01	4,22	0,030*
	Interação	2	227,71	113,85	1,03	0,375

* $P<0,05$. GL-Graus de liberdade, SQ-Soma dos quadrados, QM-quadrado médio, F-estatística F

Como o efeito do tempo mostrou-se significativo na comparação do grupo controlo com o grupo 2 e com o grupo 3, realizou-se um teste estatístico de comparação emparelhada para averiguar em qual período cirúrgico (C1, C2 ou C3) é que essa diferença é significativa. Na Tabela 13 estão representados os resultados do teste “Controlo vs Grupo 2” sendo que podemos verificar que o valor médio de PAM em C3 é significativamente diferente de C2 – é de reparar que graficamente estes dois grupos são diferentes, porque o grupo controlo tem forma de “V” e o grupo 2 cresce ao longo dos três tempos. De facto, o valor de p da interação do grupo e do tempo é quase significativo e não deve ser descartado ($p=0,059$).

Na Tabela 14 estão representados os resultados do teste “Controlo vs Grupo 3”, sendo que os resultados indicam que o valor médio de PAM em C2 é significativamente menor que em C1 e C3. No entanto, podemos assumir que este resultado tem um maior contributo do grupo controlo pois a sua variação é muito mais acentuada (80,94 mmHg - 66,27 mmHg - 83,61 mmHg) que a do grupo 3 (87,94 mmHg – 83,50 mmHg - 89,67 mmHg).

Tabela 13 - Teste de comparações emparelhadas para a pressão arterial média (mmHg) do grupo controlo e grupo 2.

Tempo (i)	Tempo (j)	Diferença entre as médias (i-j)	Desvio padrão	Valor P
C1	C2	3,19	3,29	,355
	C3	-11,08	5,63	,077
C2	C1	-3,19	3,29	,355
	C3	-14,28	4,30	,008*
C3	C1	11,08	5,63	,077
	C2	14,28	4,30	,008*

* $P<0,05$

Tabela 14 - Teste de comparações emparelhadas para a pressão arterial média (mmHg) do grupo controlo e grupo 3.

Tempo (i)	Tempo (j)	Diferença entre as médias (i-j)	Desvio padrão	Valor P
C1	C2	9,53	3,88	,034*
	C3	-2,19	4,84	,660
C2	C1	-9,53	3,88	,034*
	C3	-11,72	4,09	,017*
C3	C1	2,19	4,84	,660
	C2	11,72	4,09	,017*

*P<0,05

3.3.4. Concentração de anestésicos voláteis ao longo do procedimento cirúrgico

O Gráfico 4 ilustra a concentração média (%) de anestésicos voláteis de cada grupo ao longo do período cirúrgico avaliado (C1, C2, C3). Após indução todos os pacientes foram colocados sob anestesia inalatória a uma concentração de 2 % (C1). A estatística descritiva está representada na Tabela 15 sendo que podemos observar que após C1 o grupo controlo e o grupo 2 mantiveram a concentração de anestésicos voláteis sempre acima de 2 % ([2-2,367] % e [2-2,333] %), sendo que o grupo 3 manteve os valores médios de concentração de anestésicos voláteis abaixo dos 2 % ([1,783-1,9]).

Gráfico 4- Representação gráfica dos valores médios de anestésicos voláteis (%) de cada grupo ao longo do tempo.

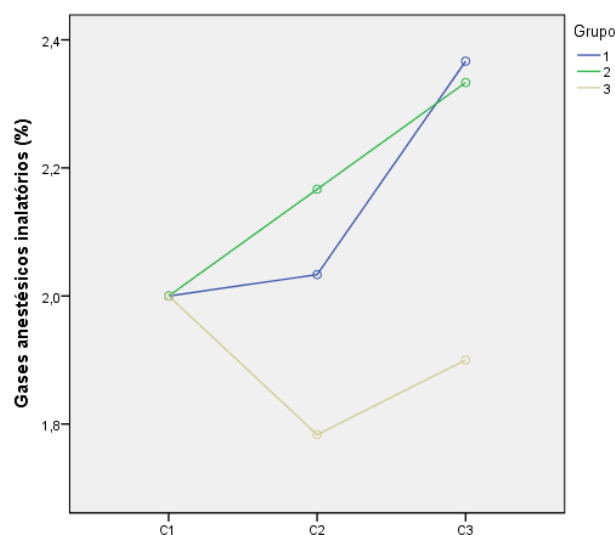


Tabela 15 - Média e desvio padrão da concentração de anestésicos voláteis (%) de cada grupo ao longo do tempo.

	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.	Grupo	Média	D.P.
C2	1	2,03	,4	2	2,17	,41	3	1,78	,42
C3	1	2,37	,55	2	2,33	,26	3	1,90	,40

D.P.= Desvio Padrão

A Tabela 16 representa os resultados obtidos segundo teste ANOVA Bi-fatorial, sendo que os valores médios da concentração de anestésicos voláteis não diferem de forma significativa entre o grupo controlo e os grupos experimentais 2 e 3 ($p=0,816$ e $p=0,165$, respetivamente). Também parece não existir uma interação significativa entre o fator grupo e o tempo em nenhum dos grupos do estudo ($p=0,764$ e $p=0,166$). O efeito do tempo nos valores médios de concentração de anestésicos voláteis não é estatisticamente significativo no grupo 1 e 3 ($p=0,184$), mas essa diferença é significativa na comparação entre o grupo 1 e 2 ($p=0,023$). O teste de comparações emparelhadas (Tabela 17) o valor médio da % de anestésicos voláteis em C1 é significativamente mais baixo que em C3, o que indica que o aumento entre C1 e C3 é significativo para estes dois grupos.

Tabela 16 - Teste ANOVA Bi-fatorial para as concentrações médias de anestésicos voláteis (%).

Teste	Efeito	GI	SQ	QM	F	Valor P
Controlo vs Grupo 2	Grupo	1	0,01	0,01	0,57	0,816
	Tempo	2	0,78	0,39	4,57	0,023*
	Interação	2	0,05	0,02	0,27	0,764
Controlo vs Grupo 3	Grupo	1	0,51	0,51	2,24	0,165
	Tempo	2	,31	,15	1,84	0,184
	Interação	2	0,33	0,16	1,96	0,166

* $P<0,05$. GL-Graus de liberdade, SQ-Soma dos quadrados, QM-quadrado médio, F-estatística F

Tabela 17 - Teste de comparações emparelhadas para a média das concentrações de anestésicos voláteis (%) do grupo controlo e grupo 2.

Tempo (i)	Tempo (j)	Diferença entre as médias (i-j)	Desvio padrão	Valor P
C1	C2	-,10	,12	,411
	C3	-,35	,12	,018*
C2	C1	,10	,12	,411
	C3	-,25	,12	,060
C3	C1	,35	,12	,018*
	C2	,25	,12	,060

* $P<0,05$

3.3.5. Resgate analgésico intra-cirúrgico

O Teste Exato de Fisher foi o teste escolhido para testar se as eventuais diferenças entre grupos relativas à necessidade de resgate analgésico, uma vez que alguns valores esperados nas células da tabela foram inferiores a 5. Adicionalmente optou-se por selecionar para análise o valor de p unilateral pois pressupõe-se que a necessidade média de resgate analgésico no grupo controlo será maior que a dos grupos experimentais.

Os resultados estão representados nas Tabelas 18 e 19 onde se pode observar que, ao contrário dos outros dois grupos, nenhum dos animais em que se administrou 2 mg/kg de cetamina teve necessidade de resgate analgésico no período cirúrgico. Pelo contrário, 2 pacientes do grupo controlo e 3 pacientes do grupo 2 necessitaram de reforçar a sua analgesia no momento da artrotomia. No entanto, as diferenças entre os grupos não foram significativas.

Tabela 18 - Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico do grupo 1 e do grupo 2.

			Grupo		P unilateral
			1	2	
Fentanilo intra-cirúrgico?	Não	C	4	3	0,500
		C.E.	3,5	3,5	
	Sim	C.	2	3	
		C.E.	2,5	2,5	

C- Contagem; C.E.-Contagem Esperada

Tabela 19 - Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico do grupo 1 e do grupo 3.

			Grupo		P unilateral
			1	3	
Fentanilo intra-cirúrgico?	Não	C	4	6	0,227
		C.E.	5,0	5,0	
	Sim	C.	2	0	
		C.E.	1,0	1,0	

C- Contagem; C.E.-Contagem Esperada

3.3.6. Avaliação da dor e resgate analgésico no pós-operatório

As medidas descritivas da pontuação obtida segundo a EDCG de cada grupo está representada na Tabela 20 sendo que todos os valores foram convertidos para uma escala de 20 valores de maneira a facilitar a comparação entre os grupos e entre os tempos pós-cirúrgicos. O Gráfico 5 representa o número de animais de cada grupo que necessitou de resgate analgésico nos três períodos pós-cirúrgicos avaliados. O facto de os pacientes serem excluídos do estudo a medida que necessitam de um resgate analgésico ao longo dos três

tempos pós-cirúrgicos analisados, impossibilita a realização dos testes estatísticos para medidas consecutivas. Podemos observar que foi o grupo 2 que apresentou uma maior pontuação média do nível de dor no período PC1 (2, $\sigma=1,26$), seguido pelo grupo 3 (1,33, $\sigma=1,97$) e pelo grupo controlo (1, $\sigma=2,00$). Apesar desse resultado, um paciente por cada grupo necessitou de resgate analgésico nesse momento.

No período PC2 também foi o grupo 2 foi o que demonstrou maior sinal de dor (3,77, $\sigma=1,16$) sendo que a pontuação mínima registada neste grupo foi de 2,5 e dois pacientes necessitaram de reforço analgésico. Nesse mesmo período, o grupo 3 registou uma pontuação média de 2,4 ($\sigma=1,59$) e o grupo controlo de 1,37 ($\sigma=1,50$). No período PC2 três pacientes do terceiro grupo necessitaram de reforço analgésico. Por último, no período PC3 os três grupos obtiveram uma pontuação média acima de 2 e em todos se administrou resgate analgésico.

O Teste Exato de Fisher foi utilizado para analisar a significância das diferenças, dentro de cada período pós-cirúrgico, do número de pacientes que necessitou de resgate analgésico no grupo controlo e nos grupos experimentais (Tabela 21). Assim sendo, os resultados indicam que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo controlo e os grupos experimentais relativamente ao número de pacientes que necessitaram de resgate analgésico em cada tempo pós-operatório avaliado ($p>0,05$).

Tabela 20 - Medidas descritivas para a pontuação obtida segundo a Escala de Dor Modificada de Glasgow nos três grupos.

Tempo	Grupo	N	Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
PC1	1	6	1,00	2,00	0	5
	2	6	2,00	1,26	0	3
	3	6	1,33	1,97	0	5
	Total	18	1,44	1,72	0	5
PC2	1	5	1,37	1,50	,0	3,3
	2	5	3,77	1,16	2,5	5,0
	3	5	2,40	1,59	,0	4,0
	Total	15	2,51	1,67	,0	5,0
PC3	1	5	2,33	2,53	,8	6,7
	2	3	2,50	,83	1,7	3,3
	3	2	2,50	,00	2,5	2,5
	Total	10	2,42	1,73	,8	6,7

Gráfico 5 - Representação gráfica do número de pacientes que necessitaram de resgate analgésico em PC1, PC2 e PC3.

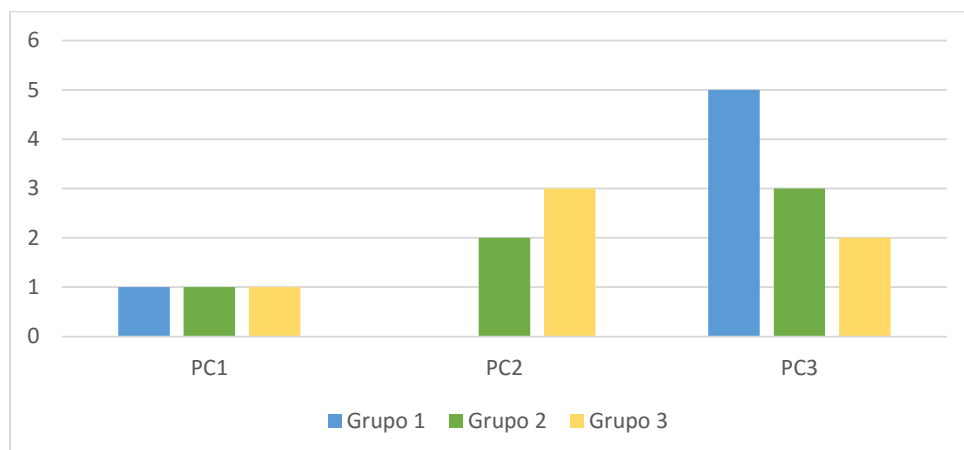


Tabela 21 – Resultados do Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico provenientes da comparação entre os pacientes que receberam cetamina e dos que não, em cada grupo, nos três períodos pós-cirúrgicos.

Grupo 1 x Grupo 2	PC1	PC1	PC3	Grupo 1 x Grupo 3	PC1	PC2	PC3
Valor P (bilateral)	1,000	1,000	1,000	Valor P (bilateral)	1,000	0,545	0,567
Valor P (unilateral)	0,773	0,500	0,500	Valor P (unilateral)	0,773	0,273	0,287

Nos pacientes que foram submetidos a TPLO administrou-se lidocaína a 2 % intra-articular. Foi realizado o Teste Exato de Fisher para avaliar se este fator influenciou as necessidades analgésicas de cada grupo nos períodos pós-cirúrgicos. Neste caso optou-se pela análise do valor de p unilateral. Os resultados do Teste Exato de Fisher (Tabela 22) indicam que não há diferenças estatisticamente significativas nas necessidades de resgate analgésico entre os animais de cada grupo em que realizaram a cirurgia de TPLO e os que realizaram outra cirurgia ($p > 0,05$), nos três períodos pós-cirúrgicos analisados.

Tabela 22 - Resultados do Teste Exato de Fisher para as necessidades de resgate analgésico provenientes da comparação entre os pacientes que receberam lidocaína e dos que não, em cada grupo, nos três períodos pós-cirúrgicos.

GRUPO	VALOR P	PC1	PC2	PC3
1	Valor P (unilateral)	0,500	0,500	0,800
2	Valor P (unilateral)	0,333	0,400	0,800
3	Valor P (unilateral)	0,833	0,500	0,333

4. Discussão

Atualmente são poucos os estudos científicos sobre os efeitos analgésicos da administração de uma dose única de cetamina, principalmente em cirurgias ortopédicas, sendo que a maioria dos estudos realizados são de Medicina Humana e incluem a administração de cetamina por infusão contínua intra e/ou pós cirúrgica (Cengiz *et al*, 2014; Laskowski *et al*, 2011; Menigaux *et al*, 2001; Schmid *et al*, 1999; Fu *et al*, 1997). O escasso número de artigos científicos publicados sobre os efeitos analgésicos da cetamina em Medicina Veterinária justifica a relevância do presente trabalho.

A realização deste estudo mostrou-se desafiante em vários sentidos na medida em que surgiram vários fatores limitadores. De fato, o objetivo inicial do estudo era de avaliar a eficácia da analgesia por cetamina ao longo de todo o procedimento cirúrgico e no período pós-cirúrgico. Porém, alguns indivíduos do grupo controle e do grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina necessitaram de resgate analgésico no momento da artrotomia. Assim, este evento, impossibilitou a comparação de resultados após o momento de resgate e limitou a análise até ao momento da artrotomia. O fentanil foi o fármaco escolhido para resgate devido ao seu efeito rápido - 15-30 segundos (Ramsey *et al*, 2011), e duração inferior a 30 minutos (Azevedo, 2009).

Outro fator limitador relacionou-se com falhas operacionais ocasionais dos equipamentos na medição dos parâmetros relativos à concentração de dióxido de carbono no final da expiração (EtCO₂) e à saturação periférica da oxihemoglobina (SpO₂), sendo que o mesmo sucede na medição da temperatura corporal por se utilizar um termómetro esofágico e o posicionamento impossibilitar a medição intra-operatória da temperatura retal.

A variabilidade de procedimentos também se revelou limitativo. Idealmente, e para reduzir a variabilidade, este estudo devia ser realizado sempre no mesmo procedimento cirúrgico. No entanto, foi necessário incluir diferentes tipos de cirurgia ortopédica para obter um número mínimo de resultados consistentes. De maneira a reduzir a variabilidade, as técnicas cirúrgicas foram sempre realizadas pelo mesmo cirurgião e a avaliação pós-cirúrgica foi sempre realizada pela autora deste estudo.

A cetamina, após administração intramuscular, distribui-se rapidamente pelos tecidos. Os seus efeitos anestésicos atingem o máximo após 10-15 minutos e seu tempo semi-vida é de cerca de 60 minutos (Kastner, 2007). Assim sendo pode-se pressupor que na primeira incisão cirúrgica da pele (20,78 min, $\sigma=5,09$ min) e na artrotomia (28,44, $\sigma=5,79$) todos os animais dos grupos tratamento já estariam sob o seu efeito analgésico.

Em medicina humana, uma dose de cetamina é considerada subanestésica se for inferior a 2 mg/kg (na via intramuscular) a 1 mg/kg (na via endovenosa/epidural) ou a 20 µg/kg/h (em

infusão endovenosa contínua) (Schimdt, Sandler & Katz, 1999). Em Medicina Veterinária existem poucos estudos que comprovam qual a dose analgésica adequada de cetamina em pequenos animais pela via de administração intramuscular (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). Deste modo considerou-se pertinente incluir dois grupos experimentais neste estudo, nos quais se administrou, respetivamente 1mg/kg e 2mg/kg de cetamina.

A avaliação da dor intraoperatória realiza-se mediante o reconhecimento da variação de alguns parâmetros fisiológicos tais como a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e dilatação pupilar (Azevedo, 2009). Apesar de não se terem verificado diferenças significativas nos valores médios de frequência cardíaca entre o grupo controlo e os grupos experimentais, o aumento de frequência cardíaca do grupo controlo e do grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina foi significativo, sendo mais exuberante no grupo experimental que no grupo controlo. Estes eventos poderiam ser associados ao efeito estimulador cardiovascular da cetamina (Annetta *et al*, 2005), mas o mesmo não se verificou no grupo em que se administrou 2 mg/kg, o que corrobora a ideia de que a cetamina em doses subanalgésicas produz efeitos mínimos a nível cardiovascular. Neste grupo, por sua vez o aumento da frequência cardíaca ao longo do período cirúrgico foi semelhante ao grupo controlo. Estas observações podem ser resultado do acaso, fruto de uma amostra reduzida (Pina, 2005). Seria esperado um aumento da frequência cardíaca no grupo controlo superior aos grupos tratados com cetamina uma vez que sob o efeito analgésico o estímulo cirúrgico seria menor e provocaria uma subida mais discreta da frequência cardíaca.

O valor ideal de frequência respiratória durante a anestesia é de 15 – 20 rpm (Faunt *et al*, 2010). O aumento da frequência respiratória no grupo controlo e no grupo que recebeu 1 mg/kg de cetamina foi significativo ($p=0,016$) sendo que os resultados atribuem esta diferença à FR registada ao momento de artrotomia. De facto, no momento da artrotomia a média de respirações por minuto (rpm) dos animais de ambos grupos ultrapassou os 20 rpm. Como o aumento de rpm entre a incisão da pele e o momento da artrotomia foi significativo ($p=0,028$) podemos concluir que estes pacientes estavam a perceber o estímulo doloroso. Por outro lado, houve uma interação significativa entre o tempo e o fator grupo quando se comparou o grupo controlo e o grupo que recebeu 2 mg/kg de cetamina ($p=0,049$). De facto, nesse grupo experimental não houve reação a nível respiratório no momento da artrotomia, ao contrário dos outros grupos, demonstrando que estes pacientes estavam sob anestesia e analgesia adequadas. Logo, é possível associar um efeito analgésico da cetamina em dose analgésica preventiva de 2 mg/kg no cão, estando a dose dentro do intervalo 1-2,5 mg/kg sugerido por Pawson & Forsyth (2008) para administração na via intramuscular. Neste estudo a dose de 1 mg/kg revelou ser insuficiente para cães submetidos este tipo de procedimentos cirúrgicos.

Relativamente aos níveis médios de Pressão Arterial Média (PAM) não se verificaram diferenças significativas nos valores médios da PAM dos três grupos. Contudo, existe um efeito do tempo significativo nos grupos controlo e o grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina. Isto deve-se à queda significativa do valor médio de PAM no grupo controlo (66,27 mmHg, $\sigma=15,31$) no momento da primeira incisão da pele, sendo que depois torna a subir de forma abrupta no momento da artrotomia (83,61 mmHg, $\sigma=20,52$). Este fato, associado ao aumento da frequência respiratória, suporta a hipótese de que os pacientes do grupo controlo estavam a perceber algum grau dor. Além disso, é de ter em atenção que no grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina a subida do valor de PAM é constante. Ou seja, ao contrário dos outros dois grupos, o seu gráfico não tem forma de “V”. Este fato, aliado ao aumento da frequência cardíaca entre a administração de cetamina e a incisão da pele, contribui para a hipótese de que a cetamina terá estimulado o sistema cardiovascular, visto que a cetamina em níveis anestésicos tem a capacidade de induzir o aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e do débito cardíaco (Oliveira *et al*, 2004). No entanto, não se verifica um efeito semelhante no grupo em que se administrou 2 mg/kg de cetamina, que manteve os valores médios de PAM relativamente constantes. Além disso, é de ter em conta que os grupos experimentais mantiveram o valor médio de PAM sempre acima de 80 mmHg. A hipotensão é considerada quando a pressão arterial média é inferior a 80 mmHg (Faunt *et al*, 2010) sendo que, como mencionado anteriormente, surge de forma mais marcada nos animais do grupo controlo. A hipotensão é algo que acontece frequentemente durante o período anestésico sendo a sua fisiopatologia multifatorial, podendo ser consequência dos efeitos dos agentes anestésicos injetáveis e inalatórios (Mazzaferro & Wagner, 2001). Neste estudo foram utilizados fármacos que poderão conduzir a alterações a esse nível, nomeadamente os agonistas alfa 2, o propofol e o isoflurano ou o sevoflurano. Os agonistas alfa 2 provocam uma redução da PAM dose-dependente como consequência da bradicardia profunda e da redução do *output* cardíaco (Mazzaferro & Wagner, 2001). O propofol utilizado no momento da indução anestésica também pode provocar hipotensão sistémica mas esta é normalmente mais marcada nos primeiros dois minutos após indução (Lopes, 2015). Os anestésicos inalatórios também produzem depressão do miocárdio, vasodilatação e hipotensão (Alexandre, Costa & Mascarenhas, 2008).

Desde a administração de cetamina que a concentração média de anestésicos voláteis do grupo em que se administrou 2 mg/kg foi sempre inferior a 2% por oposição ao verificado nos outros dois grupos. No entanto essa diferença não revelou ser significativa ($p=0,165$). Este resultado pode ser causado pelo pouco peso estatístico que uma amostra pequena tem (Pina, 2005). Apesar disso, o incremento de anestésicos voláteis do grupo controlo e do grupo em que se administrou 1 mg/kg foi significativo ($p=0,023$), ou seja, a diferença entre o valor médio

da concentração de anestésico no momento após indução é significativamente diferente da mesma concentração no momento da artrotomia. De fato, as necessidades de anestésicos voláteis nestes animais foi crescente sendo que nos momentos em que os pacientes que manifestaram alterações ligeiras na frequência cardíaca, frequência respiratória e PAM houve a tentativa de aprofundar a anestesia para inibir a percepção do estímulo doloroso. Os níveis sanguíneos do anestésico volátil dependem da eficiência da ventilação alveolar e da concentração anestésica do gás inspirado sendo que a eficiência da ventilação alveolar depende de vários fatores e, por essa razão, o valor da concentração de anestésicos voláteis não é por si só indicadora da concentração de gases absorvidos na inspiração (Alexandre, Costa & Mascarenhas, 2008). Teria sido relevante monitorizar os gases expelidos de forma a averiguar se existiria alguma diferença nos gases consumidos entre os grupos, mas não foi possível por indisponibilidade do equipamento adequado.

Alguns pacientes necessitaram de resgate analgésico no momento da artrotomia: em dois animais do grupo controlo e em três do grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina. Por outro lado, nenhum dos pacientes do grupo em que se administrou 2 mg/kg de cetamina necessitou de resgate analgésico, visto que se mantiveram estáveis e sem alterações no momento da incisão da articulação. No entanto, as necessidades de resgate analgésico não foram significativamente diferentes entre os grupos controlo, seguramente devido ao tamanho da amostra (Mathews *et al*, 2001).

Outro fator que limitou a avaliação da necessidade de resgate anestésico foi o sistema anestésico utilizado, uma vez que nem sempre estava disponível o mesmo e alguns animais mantiveram a anestesia inalatória com isoflurano e outros com sevoflurano. Ainda que os efeitos de depressão cardio-respiratória do isoflurano e do sevoflurano são similares e que os anestésicos voláteis, com exceção do protóxido de azoto, não providenciam analgesia significativa quando administrados isoladamente (Alexandre, Costa & Mascarenhas, 2008), o sevoflurano demonstra propriedades analgésicas através de uma interação sinérgica quando administrado com fentanil (Ma *et al*, 1998). A baixa solubilidade no sangue do sevoflurano ocasiona induções e recuperações mais rápidas comparativamente ao isoflurano (Alexandre, Costa & Mascarenhas, 2008). No entanto, independentemente da tentativa de se aprofundar o plano anestésico, todos os animais que demonstraram sensação dolorosa no período intraoperatório receberam resgate analgésico.

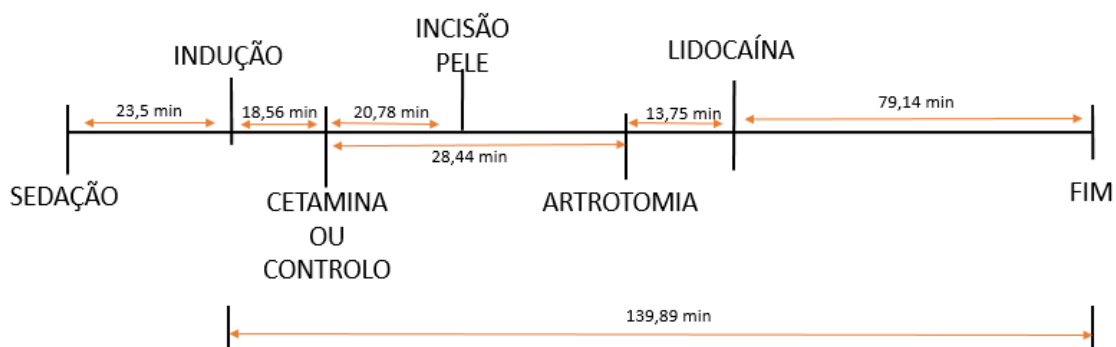
Assim sendo, pode-se concluir que a analgesia providenciada não foi suficiente para o grupo controlo e para o grupo em que se administrou 1 mg/kg de cetamina, o que indica que provavelmente esta não será a dose mais adequada para cirurgias deste tipo. Inversamente, nos animais em que se administrou 2 mg/kg foi possível verificar uma analgesia intraoperatória adequada. Seria interessante realizar estudos farmacocinéticos relativos a administração de

cetamina em baixa dose para averiguar a concentração plasmática analgésica para cães, visto que a bibliografia sobre esse assunto é escassa (Bergadano *et al*, 2009).

Atualmente, os protocolos anestésicos recomendados para cirurgias ortopédicas incluem a administração de um bloqueio anestésico regional e infusões contínuas de opióides, agonistas adrenoreceptores alfa-2, cetamina ou lidocaína, como por exemplo, fentanil-cetamina ou morfina-lidocaína-cetamina (Mathews *et al*, 2014). Na verdade alguns estudos (Gleed & Ludders, 2006) demonstraram que existem benefícios analgésicos quando se inclui cetamina num protocolo de infusão contínua devido, provavelmente, à sua capacidade de prevenção da sensibilização central (Wagner *et al*, 2006).

Outro fator limitador deste estudo foi a administração de lidocaína a 2% na articulação dos pacientes submetidos a cirurgia de TPLO. No entanto, as necessidades de resgate analgésico entre os pacientes de cada grupo em que se administrou lidocaína e nos que não se administrou não foi significativa ($p>0,05$). A Figura 12 representa os tempos médios dos vários momentos da cirurgia sendo que se pode observar que a duração média entre a administração de lidocaína 2% e o fim da cirurgia foi de 79,14 min. O início de ação da lidocaína ocorre 2 a 5 minutos após a sua administração e o seu efeito dura até 60-120 minutos (Costa, 2012). Um estudo realizado por Salvo *et al* (2014) sobre a farmacocinética da lidocaína após administração pela via intra-articular demonstrou que o tempo de semivida é de 72,55 minutos ($\sigma=21,39$). O fato da lidocaína ter sido administrada imediatamente a seguir a artrotomia e antes do fim do procedimento cirúrgico pressupõe que grande parte dos pacientes já não estariam sob o seu efeito máximo no momento da primeira avaliação pós-operatória. De forma a melhorar a analgesia pós-operatória teria sido mais benéfico realizar o bloqueio intra-articular com bupivacaína 0,5 % (Stein *et al*, 2014), ou então adicionar buprenorfina (3 $\mu\text{g/kg}$) ou morfina (0,1 mg/kg) de forma a aumentar a duração analgésica da lidocaína (Campoy *et al*, 2013; Faunt *et al*, 2010; Duke *et al*, 2000).

Figura 12 - Representação esquemática dos tempos médios de cada momento na cirurgia.



Não se verificou diferenças significativas entre os pacientes do grupo controlo e dos grupos experimentais no nível de dor no período pós-operatório. Segundo a Figura 12 a duração

média desde a sedação até ao fim da cirurgia foi de 163,39 minutos. Em cães a metadona tem uma duração de ação de cerca de 3 a 4 horas (Ramsey *et al*, 2007) pelo que, tal como foi constatado, seria de esperar que se reforçasse a analgesia de todos os pacientes até duas horas após a cirurgia. A administração pré-cirúrgica de uma dose única de um fármaco de curta duração como a cetamina não providencia analgesia que dure até ao período pós-operatório (Himmelseher & Durieux, 2005), sendo que o insucesso deste estudo pode ser explicado pelo esquema de administração inadequado. A redução da sensibilização das vias nociceptivas centrais e periféricas poderia ser mais eficaz se a administração de baixas doses de cetamina fosse realizada através de várias administrações consecutivas ao longo da cirurgia, ou então em infusão contínua, sendo continuada no período pós-cirúrgico (Himmelseher & Durieux, 2005). Assim sendo, um esquema analgésico que inclua a administração intramuscular de 2 mg/kg de cetamina poderá ser útil para procedimentos cirúrgicos mais curtos (<60 minutos) como artrotomias exploratórias.

A versão curta da Escala de Dor Composta de Glasgow (CMPS-SF) revelou ser rápida e fácil de completar (cerca de 10 minutos), o que é vantajoso comparativamente à versão mais longa e a outras escalas mais complexas e demoradas que limitam a utilidade na prática clínica (Reid *et al*, 2007). Este estudo também permitiu realçar a importância de aliar a avaliação de outros parâmetros fisiológicos à avaliação com escalas próprias para apreciação da dor, visto que alguns dos pacientes deste estudo precisaram de resgate analgésico mesmo sem ultrapassar o limite definido para intervenção analgésica. Efetivamente os autores da CMPS-SF consideram que este instrumento não deve ser o único método para determinar a necessidade de terapêutica analgésica e que deve, preferivelmente, ser parte de uma avaliação geral na qual inclui a avaliação clínica, sendo que não se deve rejeitar terapêutica analgésica em nenhum paciente apenas com base neste instrumento (Reid *et al*, 2007).

Os estudos sobre analgesia são muito difíceis de realizar pois possuem várias limitações. Na verdade, todos os estudos sobre analgesia realizados em animais devem garantir que todos os esforços são feitos para limitar a sensação de dor (Hansen, 2003). Atualmente existem *guidelines* que definem protocolos analgésicos adequados para cirurgias ortopédicas (Mathews *et al*, 2014). A avaliação dos efeitos analgésicos intra e pós cirúrgicos da cetamina em baixa dose só foi possível pelo facto do protocolo analgésico utilizado neste estudo não ser totalmente eficaz para controlo da dor. De facto, como mencionado anteriormente, estes animais beneficiariam de bloqueios anestésicos a nível epidural (Faunt *et al*, 2010).

5. Conclusão

Este estudo permitiu verificar que a administração pré-cirúrgica de cetamina na dose 2 mg/kg contribui para uma analgesia intraoperatória mais eficaz em cirurgias ortopédicas e que, neste

caso, a dose de 1 mg/kg não se mostrou vantajosa. Para uma dose de 2 mg/kg foi possível verificar menos alterações a nível cardiovascular e respiratório ao longo do procedimento cirúrgico, não sendo necessários reforço analgésicos durante a cirurgia e, aparentemente, menos anestesia volátil para manutenção do plano anestésico. Além disso a cetamina em baixa dose parece ser um bom adjuvante para combater a hipotensão induzida por agentes anestésicos injetáveis e inaláveis. No entanto, não foi verificado benefício na administração pré-cirúrgica de cetamina na analgesia do período pós-operatório.

Em suma, os resultados obtidos neste estudo preliminar incentivam a realização de estudos mais aprofundados acerca da administração pré-cirúrgica de cetamina em procedimentos cirúrgicos mais curtos, de forma a avaliar a sua eficácia na analgesia pós-operatória.

Bibliografia

1. Adami C., Spadavecchia C. & Casoni D. (2013). Seizure activity occurring in two dogs after S-ketamine-induction. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 155(10), 569-572.
2. Ahles T., Blanchard E.B. & Ruckdeschel J.C. (1983). The multidimensional nature of cancer-related pain. *Pain*, 17, 277-288.
3. Alexandre N., Costa M. & Mascarenhas R. (2008). *Anestesia volátil e monitorização anestésica*. Texto de apoio às aulas práticas de Anestesiologia do curso de Medicina Veterinária. Universidade de Évora.
4. Allweiler S. (2013). Analgesic Pharmacology. In Aiello & Moses. *The Merck Veterinary Manual*. (10ª edição). Merck Publishing: Nova Jérsei, EUA.
5. Anneta M.G, Iemma D., Garisto C., Tafani R. & Proietti R. (2005). Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets* 6(7), 789-794.
6. Aroni F., Iacovidou N., Dontas I., Pourzitaki C. & Xanthos T. (2009). Pharmacological Aspects and Potential New Clinical Applications of Ketamine: Reevaluation of an Old Drug. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49(8), 957-64
7. Azevedo P. (2009). *A problemática da dor no periodo peri-operatório em canídeos*. Dissertação de mestrado integrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
8. Baha F. & Malbert C.H. (1991). Effect of ketamine given by the intrathecal route in dogs. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 142, 283.
9. Batalha, L. (2015). Anatomia, Neurobiologia e Fisiopatologia da Dor. In Batalha, L (Ed), *A dor - uma visão multidisciplinar*. (1ª Edição). Lisboa: Coisas de Ler Edições.
10. Benrath J., Brechtel C., Martin E. & Sandkuhler J. (2004). Low doses of fentanyl block central sensitization in the rat spinal cord in vivo. *Anesthesiology*, 100, 1545–1551.
11. Benson J. , Grubb T, Thurmon J., Linder D, Traquilli W. & Vanio O. (2000). Perioperative Stress Response in the Dog: Effect of Pre-emptive administration of medetomidine. *Veterinary Surgery*. 29(1), 85-91
12. Bergadano A., Andersen O.K., Arendt-Nielsen L., Theurillat R., Thormann W. & Spadavecchia C. (2009) Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *Veterinary Journal*, 182(2), 252-60.
13. Bergadanoa A., Andersenb O., Arendt-Nielsenb L., Theurillatc R., Thormannc W. & Spadavecchiaa C. (2009). Plasma levels of a low-dose constant-rate-infusion of ketamine and its effect on single and repeated nociceptive stimuli in conscious dogs. *The Veterinary Journal*, 182 (2), 252–260.

14. Bianchi, S. (2010). *Uso da Cetamina como analgésico em cães e gatos*. Monografia para obtenção da Graduação em Medicina Veterinária. Porto Alegre (Brasil): Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
15. Bosmans T., Doom, M., Gasthuys F., Simoens P., Van Ham L. & Polis I. (2009). *Perioperative pain: physiology and pathophysiology*. Belgium: Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University.
16. Brown D., Raymond C. Boston R., Coyne J. & Farrar J. (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68 (6), 631-637.
17. Brown R., Basheer R., McKenna J. T., Strecker R. E & McCarley R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiology Review*, 92, 1087–1187.
18. Burstein R., Cliffer K. D. & Giesler G. J. (1987) Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *The Journal of Neuroscience*, 7(12), 74159-4164.
19. Camargo J. B. (2008). Análise da eficácia da analgesia preemptiva: Revisão bibliográfica. Monografia apresentada para obtenção do título de Especialista *Latu Sensu* em Anestesiologia Veterinária. Brasil: Faculdade de Jaguariúna.
20. Campos A.R., Santos F.A. & Rao V.S. (2006). Ketamine-induced potentiation of morphine analgesia in rat tail-flick test: role of opioid-, alpha2-adrenoceptors and ATP-sensitive potassium channels. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29, 86-90.
21. Campoy, L. (2013). Overview of locoregional anesthesia. In Campoy L. & Read M. *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*. Wiley-Blackwell, Ames, IA.
22. Castro A. G. (2011). *Dor perioperatória em animais de companhia: fisiopatologia, avaliação e controle*. Monografia para conclusão do curso de Especialização em Residência em Medicina Veterinária. Belo Horizonte (Brasil): Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais.
23. Caulkett N.; Read M.; Fowler D. & Waldner C. (2003). A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 44, 565-570.
24. Cengiz P., Gokcinar D., Karabeyoglu I., Topcu H., Cicek G. & Gogus N. (2014). Intraoperative Low-Dose Ketamine Infusion Reduces Acute Postoperative Pain Following Total Knee Replacement Surgery: A Prospective, Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 24 (5), 299-303.
25. Clarke K. & Trim C. M. (2014). Anaesthesia of the dog. In Clarke K. & Trim C. M. *Veterinary Anaesthesia*, (11ª Edição), (pp 405-498). Reino Unido: Elsevier.
26. Clutton R. E. (2007). Respiratory disease. In Seymour C & Duke-Novakovski T. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*. (2nd edição). (pp 220-230). Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
27. Co Jeff. (2013). Injectable sedative and anesthesia–analgesia combinations in dogs and cats In Ko Jeff. *Small Animal Anesthesia and Pain Management*. (1ª edição). (pp. 199-225). Londres (Reino Unido): Manson Publishing/The Veterinary Press.
28. Costa, M. (2012). *Técnicas de analgesia/anestesia local*. Texto de apoio às aulas práticas de Anestesiologia do curso de Medicina Veterinária. Universidade de Évora.
29. Davis H., Jensen T. , Johnson A., Knowles P., Meyer R., Rucinsky R. & Shafford H. (2013). Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49, 149–159.
30. Dermot J. K., Mahmood A., Sorin J. & Brull. (2001). Preemptive analgesia II: recent advances and Current trends. *Canadian Journal of Anesthesiology*, 48(11), 1091–1101.
31. Dickenson A.H., Stanfa L.C., Chapman V. & Yaksh T. L. (1997). Response properties of dorsal horn neurons: Pharmacology of the dorsal horn. In Yaksh T.L., Lynch C.,

- Zapol W.M. *et al* (Eds), *Anesthesia: Biologic Foundations*. (1ª edição). (pp 6114-6124). Filadélfia: Lippincott-Raven.
32. Doherty J.J., Geiser D.R. & Rohrbach B.W. (1995). Effects of high-volume epidural morphine, butorphanol, and ketamine on halothane MAC in ponies. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 22, 37.
 33. Dugdale A. (2010). *Veterinary Anesthesia*. (1ª edição). Wiley Blackwell: USA, Iowa.
 34. Duke T. (2000). Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part 11, infiltrate on and nerve blocks. *Canadian Veterinary Journal*, 41, 949-952.
 35. Epstein M., Rodan I., Griffenhagen G., Kadrlik J., Petty M., Robertson S. & Simpson W. (2015). AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51, 67–84.
 36. Fantoni D. & Mastrocinque S. (2012). Fisiopatologia da Dor Aguda In Fantoni, Denise. *Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais*. (1ª Edição). (pp 37-47). Rio de Janeiro: Elsevier Editora.
 37. Faunt K., Graham S., Harris A., Hauser R., King M., Marsh, A., Miller D., Mohn T., Beck R, Goldstein G. & Tyner C. (2010) *Section 2: Banfield Requirements In Anesthesia for the Pet Practitioner*. (3ª edição). Inglaterra: Banfield Pet Hospital.
 38. Garcia J., Issy A. & Sakata R. (2001). Analgesia Preemptiva. *Revista Brasileira Anestesiologia*, 51(5), 448 – 463.
 39. Gebhart G.F. (2009). Controle rostrocaudal da dor. In: Neto O.A. *Dor: Princípios e prática*. (pp.227-232). Porto Alegre: Artmed.
 40. Gleed R.D. & Ludders J.W. (2006). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY. Acedido a 25 de Março de 2016, disponível em www.ivis.org.
 41. Gramke H., Petry J.J.J., Durieux M.E., Mustaki J., Vercauteren M., Verheecke G. & Marcus M.A.E. (2006). Sublingual piroxicam for postoperative analgesia: preoperative versus postoperative administration: a randomized, double-blind study. *Journal of Anesthesia and Analgesia*, 102, 755-758.
 42. Grant I.S., Nimmo W.S. & Clements J.A. (1981). Pharmacokinetics and analgesic effects of i.m. and oral ketamine. *British Journal of Anaesthesia*, 53 (8), 805-810.
 43. Grant I.S., Nimmo W.S. & Clements J.A. (1982). Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 71 (5), 539–542.
 44. Grove D. & Ramsay E. (2000). Sedative and physiologic effects of orally administered α_2 -adrenoceptor agonists and ketamine in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216 (12), 1929-1932.
 45. Hamilton S.M., Johnston S.A. & Broadstone R.V. (2005). Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 32(1), 30-39.
 46. Hansen B. D. (2003). Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. *ILAR Journal*, 44 (3), 197-205.
 47. Haskins S.C., Farver T.B & Patz J.D. (1985). Ketamine in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 46(9), 1855-1860.
 48. Hellyer P., Robertson A & Fails A. (2007). Capítulo 3: Pain and Its Management. In Lumb & Jones. *Veterinary Anesthesia & Analgesia*, (4ª edição). (pp. 31-61), Baltimore: Lea & Febiger.
 49. Hellyer P., Rodan I., Brunt J., Downing R., Hagedorn J. & Robertson S. (2007). AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. *Elsevier: Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 466-480.
 50. Hielm-Björkman A.K., Kuusela E., Liman A., Markkola A., Saarto E., Huttunen P., Leppäluoto J., Tulamo R.M. & Raekallio M. (2003). Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 222(11), 1552-1558.

51. Himmelseher S. & Durieux M. (2005). Ketamine for Perioperative Pain Management. *Anesthesiology*, 102, 211–220
52. Himmelseher S. & Durieux M. (2005). Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury. *Anesthesia and Analgesia*, 101, 524–534
53. Hirota K. & Lambert D. (2011). Ketamine: new uses for an old drug?. *British Journal of Anaesthesia*, 107 (2), 123–126.
54. Hirota K., Okawa H., Appadu B.L., Grandy D.K., Devi L.A. & Lambert D.G. (1999). Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*, 90(1), 174-182.
55. Hofmeister E.H., Mosunic C.B., Torres B.T., Ralph A.G., Moore P.A. & Read M.R. (2006). Effects of ketamine, diazepam, and their combination on intraocular pressures in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 1136-1139.
56. Holton L., Reid J. Scott E.M., Pawson P. & Nolan A. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Record*, 148, 525-531
57. Hustveit O., Maurset A. & Oye I. (1995). Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors. *Pharmacology and Toxicology*, 77, 355–359.
58. Iida H., Dohi S., Tanahashi T., Watanabe Y & Takenaka M. (1997). Spinal Conduction Block by Intrathecal Ketamine in Dogs. *Anesthesia and Analgesia*, 85, 106-111.
59. Infomed - Base de dados de medicamentos. Indarmed: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos da Saúde I.P. Acedido em 28 de Março de 2016, disponível em <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
60. Ingwersen W., Allen D., Dyson D., Black W., Goldberg M. & Valliant A. (1988). Cardiopulmonary Effects of a Ketamine/ Acepromazine Combination in Hypovolemic Cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 52, 423-427.
61. Kariman A., Nowrouzian I. & Bkhtiari J. (2000). Caudal epidural injection of a combination of ketamine and xylazine for perineal analgesia in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 27,115.
62. Kastner, S. (2007). Intravenous Agents. In Seymour C & Duke-Novakovski T. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*, (2nd Edição), Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
63. Katz J. (1993). George Washington Crile, anoci-association, and pre-emptive analgesia. *Pain*, 53(3), 243-245.
64. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C. Ogata J., Inoue Y & Shigematsu A. (1999). Ketamine Suppresses Proinflammatory Cytokine Production in Human Whole Blood In Vitro. *Anesthesia and Analgesia*, 89, 665–669.
65. Kayama Y. (1982). Ketamine and EEG seizure waves: interaction with anti-epileptic drugs. *British Journal of Anaesthesia*. 54(8), 879-883.
66. Kehlet H., Jensen T.S. & Woolf C.J. (2006). Persistent post-surgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*, 367, 1618-1625
67. Kehtet H. H. K. (2001). Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British Journal of Anaesthesia*. 87(1), 62-72.
68. Kerr, C. (2007). Pain management 1: systemic analgesics In Seymour C & Duke-Novakovski T. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*, (2nd Edição), Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
69. Klaumann P. R., Wouk, A. & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, 13(1), 1-12,
70. Kohrs R. & Durieux M. (1998). Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks. *Virginia: Anesthesia & Analgesia*, 87(5), 1186-1193.
71. Kristiansson M., Saraste L., Soop M., Sundqvist K.G. & Thörne A. (1999). Diminished interleukin-6 and C-reactive protein responses to laparoscopic versus open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43, 146–152.

72. Lamont L. A. (2008). Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6), 1187-203.
73. Lamont L. A., Tranquilli W. J. & Grimm K. A. (2000). Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30 (4), 703–728.
74. Landa L. (2012). Pain in domestic animals and how to assess it: a review. *Veterinarni Medicina*, 57 (4), 185–192
75. Lascelles B., McFarland J. & Swann H. (2005). Guidelines for Safe and Effective Use of NSAIDs in Dogs. *Veterinary Therapeutics*, 6(3), 237-251.
76. Lascelles D., Cripps P., Jones A. & Waterman-pearson A. (1998). Efficacy and Kinetics of Carprofen, Administered Preoperatively or Postoperatively, for the Prevention of Pain in Dogs Undergoing Ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, 27, 568-582
77. Laskowski K., Stirling A., McKay W. & Lim H. (2011). A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia*, 58, 911–923.
78. Lee L. (2006). *Canine & Feline Anesthesia*. EUA: Center for Veterinary Health Science.
79. Lee M., Silverman S., Hansen H., Patel V. & Manchikanti L. (2011). A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician*, 14, 145-161.
80. Lemke K.A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinarian Journal*, 45, 405-413.
81. Lemke K.A. (2007). Anticholinergics and Sedatives. In Lumb & Jones. *Veterinary Anesthesia & Analgesia*, (4ª edição). (pp. 7-30) Baltimore: Lea & Febiger.
82. Lopes J.M. (2003). *Fisiopatologia da dor*. Lisboa: Permanyer Portugal.
83. Luft A. & Mendes F. (2005). S(+) Cetamina em Baixas Doses: Atualização. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 55, 460- 469.
84. Luna S.P., Cassu M., Castro G.B., Teixeira Neto F.J., Silva Júnior J.R. & Lopes M.D. (2004). Effects of four anaesthetic protocols on the neurological and cardiorespiratory variables of puppies born by caesarean section. *Veterinary Research*, 154, 387-389.
85. Ma D., Sapsed-Byrne S.M., Chakrabarti M.K., Ridout D. & Whitwam J.G. (1998). Synergism Between Sevoflurane and Intravenous Fentanyl on A δ and C Somatosympathetic Reflexes in Dogs. *Anesthesia & Analgesia*, 87, 211-216.
86. Mao J., Sung B., Ji R.R. & Lim G. (2002). Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *Journal of Neuroscience*, 22, 7650–7661.
87. Marcus R.J, Victoria B.A., Rushman S.C. & Thompson J.P. (2000). Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *British Journal of Anaesthesiology*, 84, 739-742.
88. Mathews K., Kronen P., Lascelles D., Nolan A., Robertson S., Steagall P., Wright B. & Yamashita K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55, E10–E68.
89. Mazzaferro E. & Wagner A. E. (2001). Hypotension During Anesthesia in Dogs and Cats: Recognition, Causes, and Treatment. *Compendium*, 23(8), 729-737.
90. MedVet: Base de Dados de Medicamentos, Produtos e Biocidas de uso Veterinário. Direção Geral de Agricultura e Veterinária. Acedido em 28 de Março de 2016, disponível em: <http://medvet.dgav.pt/Pesquisar>
91. Mendell L.M. & Walt P.D. (1965). Response of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*, 206, 97-99
92. Menigaux C., Guignard B., Fletcher D., Sessler D., Dupont X. & Chauvin M. (2001). Intraoperative Small-Dose Ketamine Enhances Analgesia After Outpatient Knee Arthroscopy. *Anesthesia and Analgesia*, 93, 606–612.
93. Mion G. & Villeveille T. (2012). Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19, 370–380

94. Miranda H.F., Prieto J.C., Puig M.M. & Pinardi G. (2007) Isobolographic analysis of multimodal analgesia in an animal model of visceral acute pain. *Pharmacology and Biochemistry Behaviour*, 88(4), 481-6.
95. Miyamoto H., Saito Y., Kirihaara Y., Hara K., Sakura S. & Kosaka Y. (2000). Spinal Coadministration of Ketamine Reduces the Development of Tolerance to Visceral As Well As Somatic Antinociception During Spinal Morphine Infusion. *Anesthesia and Analgesia*, 90, 136–141
96. Moore, S. (2016). Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 3 (12), 1-8.
97. Muir W. (2007). Considerations for General Anesthesia In Lumb & Jones. *Veterinary Anesthesia & Analgesia*, (4ª edição). (pp. 7-30). Baltimore: Lea & Febiger.
98. Muir W., Wiese A. & March P. (2003). Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*, 64 (9), 1155-1160.
99. Murrell J. (2007). Premedication and sedation. In Seymour C & Duke-Novakovski T. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*, (2nd Edição), Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association
100. Ochroch E.A., Mardini I.A. & Gottschalk A. (2003). What is the Role of NSAIDs in Pre-emptive Analgesia?, *Drugs*, 63(24), 2709-2723.
101. Olivar T. & Laird J.M. (1999). Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes. *Pain*, 79, 67
102. Oliveira C, Sakata R, Issy A. & Garcia J. (2004). Cetamina e Analgesia Preemptiva. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 54(5), 739 – 752.
103. Orser B.A., Pennefather P.S. & MacDonald J.F. (1997). Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology*, 86, 903.
104. Patierno S., Zellalem W., Ho A., Parsons C.G., Lloyd K.C., Tonini M. & Sternini C. (2005). N-Methyl-D-aspartate receptors mediate endogenous opioid release in enteric neurons after abdominal surgery. *Gastroenterology*, 128, 2009-2019.
105. Pawson P. & Forsyth S. (2008). Anesthetic agents. In Maddison P., Page S. & Church D. (2008). *Small Animal Clinical Pharmacology*, (2ª edição), (pp 83-112), Inglaterra: Elsevier.
106. Pfenninger E. & Himmelseher S. (1997). Neuroprotection by ketamine at the cellular level, *Anaesthetist*, 46, 47–54.
107. Pina, António. (2005). *Investigação Estatística com o EpilInfo*. Faro: Gabinete de Investigação e Estatística - Delegação Regional do Algarve do Instituto da Droga e da Toxicodependência.
108. Pinto M. (2000). A percepção da dor: receptores envolvidos. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa*, 5(5), 253–262.
109. Pisera, D. (2005). Fisiologia da dor. In Otero P.E., *Dor Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais*. (pp. 30-74). São Paulo: Interbook.
110. Plenninger E.G., Durieux M.E. & Himmelseher S. (2002). Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology*, 96, 357-66.
111. Posner L. & Burns P. (2009). Injectable Anesthetic Agents. In Riviere, J. & Papich, M. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9ª edição). Iowa, USA: Willey-Blackwell.
112. Price J. & Nolan A. (2007). The physiology and pathophysiology of pain. In Seymour C & Duke-Novakovski T. (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia*, (2ª Edição). Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
113. R.P. Ram, L.L. Dass and A.K.Sharma. (2014). Clinico-anaesthetic changes in dogs following epidural administration of ketamine and buprenorphine. *Indian Journal of Animal Research*, 48 (2), 182-187.

114. Ramsey, Ian. (2007). BSAVA Small Animal Formulary. (7ª Edição). Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association
115. Rao K. N. M., Rao, K. V., Makkera, S. & Naidu, K. S. (1999). Ketamine as epidural anaesthetic in dogs. *Indian Veterinary Journal*, 76, 61–62.
116. Reddi, D., Curran N. & Stephens R. (2013). An introduction to pain pathways and mechanisms. *British Journal of Hospital Medicine*, 74 (2), 188.
117. Rédua M.A., Valadão C.A.A., Duque J.C. & Balestrero L.T. (2002). The preemptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29,200.
118. Reid J., Nolan AM., Hughes J.M.L., Lascelles D., Pawson P & Scott E.M. (2007). Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare*, 16, 97-104
119. Rialland P., Authier S., Guillot M., Castillo J., Lemieux D., Gauvin D. & Troncy E. (2012). Validation of Orthopedic Postoperative Pain Assessment Methods for Dogs: A Prospective, Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study. *PLOS ONE*, 7(11): e49480
120. Riviere J. & Papich M, (2009), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, (9ª edição). Wiley-Blackwell: Iowa, USA. Disponível em:
121. Salvo A., Bufalari A., Monte V., Cagnardi P., Marenzoni M., Catanzaro A., Vigorito V. & Rocca G. (2014) Intra-articular administration of lidocaine in anaesthetized dogs: pharmacokinetic profile and safety on cardiovascular and nervous systems. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38, 350--356.
122. Samad T.A., Moore K.A., Sapirstein A., Billet S., Allchorne A., Poole S., Bonventre J.V. & Woolf C.J. (2001). Interleukin-1 betamediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 410, 425-427.
123. Sandkuhler J. & Ruscheweyh R. (2005). Opioids and central sensitisation: I. Pre-emptive analgesia. *European Journal of Pain*, 9, 145–148.
124. Sawyer D.C., Rech R.H. & Durham R.A. (1993). Does ketamine provide adequate visceral analgesia when used alone or in combination with acepromazine, diazepam, or butorphanol in cats?. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 29, 257.
125. Schimdt R.L., Sandler A.N. & Katz J. (1999). Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 82,111-125.
126. Seliskar A., Rostaher A., Ostrouka M. & Butinar J. (2005). Intra- and post-operative analgesic effects of carprofen in medetomidine premedicated dogs undergoing ovariectomy. *Acta veterinaria*, 55(5-6), 435-448.
127. Seymour C. & Duke-Novakovski T. (2007). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anesthesia and Analgesia* (2nd Edição) Inglaterra: British Small Animal Veterinary Association.
128. Silva C., Dantas R., Citó M., Silva M., Vasconcelos S., Fonteles M., Viana G. & Sousa F. (2010). Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Revista de Neurociência*, 18(2), 227-237.
129. *Simposium Veterinário Apifarma*. Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. Acedido a: 29 de Março 2016
130. Singh H., Kundra S, Singh R.M., Grewal A., Kaul T.K. & Sood D. (2013). Preemptive analgesia with ketamine for laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology and Clinical Pharmacology*, 29, 478–84.
131. Sleigh J., Harvey M, Voss L. & Denn B. (2014). Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 4, 76-81.
132. Slingsby L.S. & Waterman-Pearson A.E. (2000). The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy - a comparison between pre- or postoperative administration. *Research in Veterinary Science*, 69, 147–152.

133. Smith L.J., Bentley E., Shih A. & Miller P.E. (2004). Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31, 53-63
134. Steagall P. V. M., Taylor P. M. Rodrigues L. C. C., Ferreira T. H.; Minto B. W. & Aguiar A. J. A. (2009). Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association*, 164(12), 359-363.
135. Stein, B. (2014). Local and Regional Analgesia and Anaesthesia. *Proceedings of the 5th Annual Vet Education International Online Veterinary Conference, July*. Veteducation Publication. Australia.
136. Strigo I.A., Duncan G.H., Bushnell M.C., Boivin M., Wainer I., Rodriguez Rosas M.E. & Persson J. (2005). The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain*, 121(3), 255-64.
137. Terman G.W., Eastman C.L. & Chavkin C. (2001). Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *Journal of Neurophysiology*, 85, 485–494.
138. Thurman J.V., Tranquille W.J. & Benson C. J. (1996). *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins.
139. Thurmon J.C., Tranquilli W.J. & Benson G.J. (1996). Perioperative pain and distress. In Lumb & Jones. *Veterinary Anesthesia*, (3ª edição). (pp. 40-60). Baltimore: Lea & Febiger.
140. Troncy E., Junot S., Keroack S. , Sammut V., Pibarot P, Genevois J.P. & Cuvellez S. (2002) Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 221, No. 5, Pages 666-672
141. Tsai T., Chang S., Chou P. & Yeh L. (2004). Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 31(4), 264-271
142. Turnbach M.E., Spraggins D.S. & Randich A. (2002). Spinal administration of prostaglandin E(2) or prostaglandin F(2alpha) primarily produces mechanical hyperalgesia that is mediated by nociceptive specific spinal dorsal horn neurons. *Pain*, 97, 33-45
143. Tverskoy M., Oren M., Vaskovich M., Dashkovsky I. & Kissin I. (1996). Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism: A study in postoperative patients. *Neuroscience Letters*, 215:5.
144. Valadão C.A.A., Mazzei S. & Oleskovicz N. (2002) Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 54(4).
145. Vale F. (2000). Dor: Novos aspectos fisiopatológicos e consequentes estratégias farmacológicas. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa*, 5(5), 291–304.
146. Valverde A., Doherty T.J., Hernández J. & Davies W. (2004). Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(4), 264-71.
147. Van der Linden P., Gilbert E., Engelman E., Schmartz D, Rood M. & Vincent J. (1990). Comparison of Halothane, Isoflurane, Alfentanil, and Ketamine in Experimental Septic Shock. *Anesthesia and Analgesia*, 70, 606-617.
148. Velisek L. & Mares P. (1990). Anticonvulsant action of ketamine in laboratory animals. In: Domino E.F. *Status of Ketamine in Anesthesiology*. USA: University of Michigan Dept. of Anesthesiology.
149. Verne G.N., Robinson M.E. & Price D.D. (2004). Representations of pain in the brain. *Current Rheumatology Reports*, 6(4), 261-265.
150. Waelbers T., Polis I. , Vermeire S. , Dobbeleir A., Eersels J , Spiegeleer B., Audenaert K. & Peremans K. (2015). Effect of ketamine on the regional cerebral blood flow and

- binding index of the 5-HT_{2A} receptor radio ligand 123I-R91150 in the canine brain. *Journal of Veterinary Behavior*, 10, 332-337.
151. Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.W., Gaynor J.S. & Mama K.R. (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221, 72-75
 152. Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.W., Gaynor J.S. & Mama K.R. (2002). Use of low dose ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, 221, 72-75.
 153. Warncke T., Jorum E. & Stubhaug A. (1997). Local treatment with the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, ketamine, inhibits development of secondary hyperalgesia in man by a peripheral action. *Neuroscience Letters*, 227, 1.
 154. White K.L. (2014). Recognition and Assessment of Acute Pain in the Dog and Treatment of Acute Pain in the Dog. In: Egger, C.M., Love, L. & Doherty, T. (Eds). *Pain Management in Veterinary Practice*, (1^a edição), (pp 201-226). Ames: Wiley Blackwell.
 155. Wiseman-Orr M.L., Nolan A.M., Reid J. & Scott E.M. (2004). Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1077-1084.
 156. Woolf C.J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306, 686–688
 157. Woolf C.J. (2004). Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences*, 74, 2605-2610
 158. Zhang J., Haddad G.G. & Xia Y. (2000). Delta-, but not mu- and kappa-, opioid receptor activation protects neocortical neurons from glutamate induced excitotoxic injury. *Brain Research*, 885, 143–153.
 159. Zhu X., Conklin D. & Eisenach J.C. (2005). Preoperative Inhibition of Cyclooxygenase-1 in the Spinal Cord Reduces Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia*, 100, 1390–1393.

ANEXO I – Ficha identificação

Data: / /

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome	
Proprietário	
ID Proprietário	
Idade	
Espécie	
Raça	
Sexo	
Peso	
BCS	
Historial médico	
Tipo de Intervenção	

GRUPO CETAMINA 1 mg/kg

2 mg/kg

GRUPO CONTROLO

ANEXO II – Ficha de avaliação

Nome:	Data:	Tipo de intervenção:	
<u>AVALIAÇÃO DO PACIENTE</u>			
<u>AVALIAÇÃO PRÉ CIRÚRGICA</u>		<u>AVALIAÇÃO PÓS CIRÚRGICA</u>	
Freq. Respiratória	Tempo pós cirúrgico Início: _____	Após recobro	2 horas depois
Freq. Cardíaca	Freq. Respiratória		
Pressão Arterial	Freq. Cardíaca		
Hidratação	Pressão Arterial		
Pulso	Hidratação		
Mucosas e TRC	Pulso		
Estado de consciência	Mucosas e TRC		
Temperatura	Estado de consciência		
Condição Corporal (1-9)	Temperatura		

ESCALAS DE GLASGOW			
PRÉ-CIRÚRGICA			
A	<i>i</i>		TOTAL
	<i>ii</i>		
	<i>iii</i>		
	<i>iv</i>		
	<i>v</i>		
D	<i>vi</i>		
	<i>vii</i>		
TOTAL			

APÓS RECOBRO			
A	<i>i</i>		TOTAL
	<i>ii</i>		
	<i>iii</i>		
	<i>iv</i>		
	<i>v</i>		
D	<i>vi</i>		
	<i>vii</i>		
TOTAL			

1 HORA DEPOIS			
A	<i>i</i>		TOTAL
	<i>ii</i>		
	<i>iii</i>		
	<i>iv</i>		
	<i>v</i>		
D	<i>vi</i>		
	<i>vii</i>		
TOTAL			

2 HORAS DEPOIS			
A	<i>i</i>		TOTAL
	<i>ii</i>		
	<i>iii</i>		
	<i>iv</i>		
	<i>v</i>		
D	<i>vi</i>		
	<i>vii</i>		
TOTAL			

ANEXO III – Versão curta da Escala de Dor de Glasgow

Dog's name _____	Date / / Time
Hospital Number _____	
Procedure or Condition _____	
<i>In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score</i>	

A. Look at dog in Kennel

Is the dog

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area.	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C

Please tick if this is the case ☐ then proceed to C

B. Put lead on dog and lead out of the kennel

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

Total Score (i+ii+iii+iv+v+vi) = _____

Disponível apenas para fins pessoais e educacionais em: <http://www.newmetrica.com/>

ANEXO IV – Base de dados principais da amostra

Grupo	Nome	Raça	Sexo	Idade	Peso	IMC	Cirurgia	Resgate Fentanil	Resgate Metadona PC 0h	Resgate Metadona PC 1h	Resgate Metadona PC 2h
1	Tagus	Indeterminada	M	3,0	27,1	5	TPLO	-	-	-	✓
	Cleo	Golden Retriever	F	0,8	24,3	6	RCCF	-	-	-	✓
	Chanel	Yorkshire	F	1,5	2,4	5	TP	-	-	-	✓
	Nice	Indeterminada	F	3,0	59,0	7	TPLO	-	-	-	✓
	Violeta2	Indeterminada	F	1,0	6,5	3	RCCF	✓	-	✓	-
	Migas	Labrador Retriever	M	5,0	38,5	7	TPLO	✓	✓	-	-
2	Igor	Staffordshire Bull Terrier	M	4,0	18,7	5	TPLO	-	-	-	✓
	Aramis	Pastor Alemão	M	0,8	28,7	5	OPD	✓	✓	-	-
	Gordon	Dogue Bordeaux	M	3,0	66,0	7	TPLO	✓	-	✓	-
	Violeta1	Indeterminada	F	1,0	6,6	3	RCCF	-	-	-	✓
	Cusca	Golden Retriever	F	2,0	30,2	4	TPLO	✓	-	✓	-
	Salvador	Caniche	M	7,0	14,5	6	TPLO	-	-	-	✓
3	Évora	Rafeiro Alentejano	F	2,0	51,3	6	TPLO	-	-	✓	-
	Lola	Bulldog Francês	F	2,0	8,7	4	TP	-	-	-	✓
	Totti	Jack Russel	M	1,0	7,8	5	TPLO	-	-	✓	-
	Saphira	Dogue Alemão	F	4,0	54,0	4	TPLO	-	-	-	✓
	Plopi	Indeterminada	M	7,0	21,0	8	TPLO	-	-	✓	-
	Zapa	Labrador Retriever	F	7,0	30,0	6	TPLO	-	✓	-	-

M- Masculino, F- Feminino, IMC- Índice de Massa Corporal, PC- Pós-cirúrgico, TPLO- Osteotomia com nivelamento do plateau tibial, RCCF- Recessão da cabeça e colo do fémur, TP- Trocleoplastia, OPD- Osteotomia Pélvica Dupla